Die Elimination von Kreatinin und Harnstoff unter der Peritonealdialyse. Ein kinetisches Modell.

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Martin Geimer

Saarbrücken

1973

1974

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität

des Saarlandes

Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. Bette

Die Elimination von Kreatinin und Harnstoff unter der Peritonealdialyse. Ein kinetisches Modell.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von

Martin Geimer

geb. am 3o. 1o. 1947 in Landstuhl

Dekan: Prof. Dr. med. G.A. Jutzler

Referent: Prof. Dr. rer. nat. H.E. Keller

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern gewidmet.

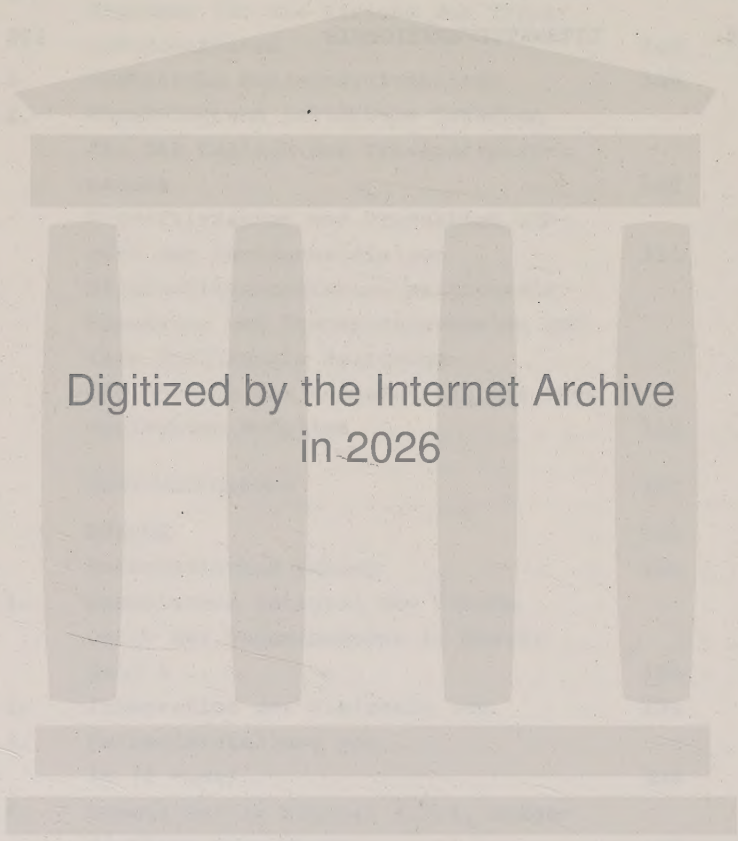
INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
	Differentialindikation: Peritoneal-dialyse - Haemodialyse	2
2.	PROBLEMSTELLUNG	5
2.1.	Bisherige Untersuchungen zur Kinetik der Peritonealdialyse	5
2.2.	Zielsetzung der Arbeit	6
3.	THEORETISCHER TEIL	8
3.1.	Morphologie des Peritoneums und der peritonealen Kapillaren	8
3.2.	Technik der Peritonealdialyse	11
3.3.	Biochemie des Harnstoffs und des Kreatinins	14
3.4.	Ein kinetisches Modell der Peritoneal-dialyse	17
3.4.1.	Die Volumina der Kompartimente	17
3.4.2.	Die peritoneale Clearance	24
3.4.3.	Die zeitlichen Konzentrations-änderungen unter der Peritoneal-dialyse	25
3.4.3.1.	Die kinetischen Gleichungen bei Vernachlässigung der Ultrafiltration	28
3.4.3.2.	Die kinetischen Gleichungen bei Vernachlässigung der Produktion	29
3.4.3.3.	Die kinetischen Gleichungen bei Vernachlässigung der Ultrafiltration und der Produktion	3o
3.4.4.	Der Transportparameter T	32

		Seite
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	36
4.1.	Methodik	36
4.2.	Die Ergebnisse der Untersuchungen	39
4.2.1.	Die zeitliche Abhängigkeit des Dialysatvolumens	41
4.2.2.	Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure während der Peritonealdialyse und in den dialysefreien Intervallen	44
4.2.3.	Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin und ihre Akkumulation im Dialysat während der Dialyse ohne Berücksichtigung der Ultrafiltration und der Produktion	53
4.2.4.	Die Ermittlung der Gesamtmolzahl von Harnstoff und Kreatinin im Verteilungsraum des Körpers zu Beginn der Dialyse	75
4.2.5.	Die Ermittlung des dialysablen Volumens	79
4.2.6.	Die peritoneale Clearance	88
4.2.7.	Die Bestimmung des Transportparameters	92
4.2.8,	Die Verifizierung der funktionalen Beziehung zwischen peritonealer Clearance, Perfusionsgeschwindigkeit und Transportparameter anhand experimenteller Daten anderer Autoren	95
4.2.9.	Steigerung der Wirksamkeit der Peritonealdialyse	101

		Seite
5.	DISKUSSION	1o5
5.1.	Die Kompartimente	1o5
5.2.	Die Permeationsdeterminanten	1o7
5.3.	Ursachen für die Varianz der Transportkonstanten	1o8
5.3.1.	Technische Fehlermöglichkeiten	1o8
5.3.2.	Physiologisch erklärbare Ursachen für die Varianz des Transportparameters	1o9
5.4.	Ultrafiltration und Produktion während der Peritonealdialyse	111
5.5.	Eliminationskonstante, peritoneale Clearance und Transportparameter und ihre funktionale Beziehung Die Grenzen der Aussagekraft des vereinfachten Modelles	113
6.	ZUSAMMENFASSUNG	117
7.	ANHANG	12o
7.1.	Mathematischer Anhang	12o
7.1.1.	Graphisches Integral der Fläche unter der Sägezahnkurve in Abbildung 1	12o
7.1.2.	Integration der Gleichung 1od	121
7.1.3.	Reihendarstellung von ln (1 - αt)	124
7.1.4.	Beweis der in Kapitel 3.4.4. aufgestellten Behauptung	124
7.1.5.	Beispiel für die Berechnung der Standardabweichung der Steigung der Regressionsgeraden	125

		Seite
7.1.6.	Beispiel einer Berechnung von n_K^o	127
7.1.7.	Effektivitätsberechnung am Beispiel des Harnstoffs	127
7.2.	Tabellen	129
8.	LITERATURVERZEICHNIS	136


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0025

1. EINLEITUNG

Die Permeabilität des Peritoneums für verschiedene Stoffe war schon früh Ziel zahlreicher Untersuchungen (9, 54, 58). Aus diesen leitete sich die Möglichkeit ab, das Peritoneum als Dialysemembran zu benutzen. GANTER setzte 1918 als erster die Peritonealdialyse beim Menschen ein und konnte so die Urämiesymptome chronisch Niereninsuffizienter für kurze Zeit beseitigen (2o). Etwa zur gleichen Zeit wurden extrakorporale Dialysatoren zur Beseitigung der urämischen Stoffwechsellage entwickelt (2o).

Die Frage nach den "Urämiegiften" und deren Toxizität vor allem auf das Gehirn taucht ebenfalls schon früh auf (16, 2o) und ist bis heute noch nicht befriedigend beantwortet (36, 37, 39, 55, 56). Die Stoffwechselendprodukte des Proteinabbaues, Harnstoff und Kreatinin, haben selbst in hoher Konzentration keine nachweisbare Toxizität (62). Sie dienen bei beiden Dialyseverfahren nur als Maß für die Effektivität.

Differentialindikation Haemodialyse - Peritonealdialyse

Zur Behandlung sowohl akut auftretender lebensbedrohlicher Funktionsstörungen der Nieren als auch der chronischen terminalen Niereninsuffizienz stehen heute dem Kliniker zwei Behandlungsformen zur Verfügung, die extrakorporale apparative Haemodialyse und die Peritonealdialyse. Ziel ist die Beseitigung der uraemischen Stoffwechsellage des Patienten.

Beide Dialyseverfahren lassen sich trotz wesentlicher apparativer und behandlungstechnischer Unterschiede auf das allgemeine Prinzip einer Dialyse zurückführen, da in beiden Verfahren der Gradient des chemischen Potentials den Massentransport zwischen der Körperflüssigkeit und der Spüllösung zur angestrebten Normalisierung der Stoffwechsellage bewirkt.

Das Gesamtkörperwasser verteilt sich auf zwei Kompartimente, den Intrazellulärraum (ICR) und den Extrazellulärraum (ECR); dieser besteht aus dem Raum, den das interstitielle Gewebe einnimmt, und dem Intravasalraum (12, 51, 62). Bei der Dialyse wird ein dritter Verteilungsraum angeschlossen. Dieser ist durch eine semipermeable Membran von den beiden anderen getrennt. Bei der Haemodialyse dient eine Zellulose-

acetatfolie als Schranke zwischen der körpereigenen Flüssigkeit, explizit also dem Blutplasma, und der Spüllösung (18). Bei der Peritonealdialyse wird die semipermeable Schicht von dem Kapillarendothel und dem Peritonealmesothel gebildet. Auf den genauen morphologischen Aufbau dieser Schranke wird noch im theoretischen Teil der Arbeit eingegangen, soweit dies im Rahmen dieser Arbei notwendig ist.

Im Hinblick auf die Differentialindikation ist es von Bedeutung, auf die Vorteile und Nachteile der Haemodialyse und der Peritonealdialyse einzugehen. Der wesentlichste Vorteil der Haemodialyse gegenüber der Peritonealdialyse ist die größere Effektivität, da bei ihr nur etwa ein Drittel der Zeit benötigt wird, um die Serumkonzentrationen der zu eliminierenden Substanzen um den gleichen Betrag zu senken. Durch die Entwicklung moderner Shuntverfahren nach SCRIBNER und CIMINO (18) kann die Haemodialyse auch beliebig oft angewandt werden. Nachteile sind die Mehrbelastung von Herz und Kreislauf durch die Anhebung des Herzminutenvolumens um 2o % (18, 31) und die Heparinisierung des Blutes wegen der Gefahr bedrohlicher Blutungen.

Vorteil der Peritonealdialyse ist der geringere apparative und pflegerische Aufwand. Der Zugang zum Abdomen ist aber

nicht unbegrenzt oft vornehmbar, da sich mit der Zeit Bauchfellverwachsungen bilden. Außerdem ist die Eröffnung der Bauchhöhle mit einem Infektionsrisiko verbunden (29, 32, 63). Weiterer Nachteil der Peritonealdialyse ist der hohe Eiweißverlust (4, 29, 32).

Die Differentialindikation richtet sich heute vor allem nach dem Grundleiden. Befindet sich der Patient im Stadium einer dekompensierten, terminalen Niereninsuffizienz, ist die Niere also irreversibel geschädigt und ihre Leistung unter das lebensnotwendige Maß abgesunken, so wird man versuchen, den Patienten möglichst bald zu haemodialysieren. Die Peritonealdialyse dient bei der chronischen, terminalen Niereninsuffizienz nur noch zur überbrückenden Behandlung.

Außer bei der terminalen Niereninsuffizienz ist die Haemodialyse dort indiziert, wo uraemische Stoffwechselstörungen sehr rasch beseitigt werden müssen (30).

Die Peritonealdialyse stellt ein der Haemodialyse weitgehend gleichberechtigtes Verfahren zur Behandlung der akuten Niereninsuffizienz wie auch von akuten Exacerbationen bei chronischen Nephropathien dar.

2. PROBLEMSTELLUNG

2.1. Bisherige Untersuchungen zur Kinetik der Peritonealdialyse

Im Gegensatz zur Haemodialyse wurden kinetische Untersuchungen zur Peritonealdialyse nur in geringem Umfang durchgeführt (9, 1o, 11, 15, 45, 61). Die Arbeiten von BOEN et al. (1o, 11) über das Eliminationsverhalten dialysabler Substanzen während der Peritonealdialyse beschränken sich hauptsächlich auf die empirische Bestimmung der peritonealen Clearance in Abhängigkeit von der Durchflußgeschwindigkeit der Spüllösung und die Ermittlung der Konzentrationen verschiedener Substanzen in Abhängigkeit von der Verweildauer der Spüllösung in der Bauchhöhle. Die Untersuchungen von DÜRR (15), GROSS (25) und SCHUMACHER (6o) basieren auf dem gleichen Konzept.

Alle bisher durchgeführten Untersuchungen und ihre Interpretationen sind wenig befriedigend, da eine eingehende Beschreibung der physiko-chemischen Vorgänge während der Peritonealdialyse nicht gegeben wurde. Die peritoneale Clearance, von der alle Untersucher ausgehen, stellt eine empirische Größe dar, die bislang noch nicht mit dem Eliminationsverhalten dialysabler Substanzen verknüpft wurde.

Bei der Haemodialyse geht die kinetische Behandlung davon aus, daß die Eliminationsgeschwindigkeit dialysabler Substanzen proportional den Konzentrationsdifferenzen zwischen Serum und Spülflüssigkeit ist. Der mathematische Ansatz zur Beschreibung der Vorgänge während der Haemodialyse - abgeleitet aus dem ersten Diffusionsgesetz - wurde in Anbetracht der unterschiedlichen Haemodialysatoren vielfach modifiziert und in Analogmodellen geprüft (3, 12, 18, 23, 51).

2.2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, auch für die Peritonealdialyse kinetische Gleichungen zu entwickeln, die gestatten, die Änderung der Konzentrationen dialysabler Substanzen in Abhängigkeit von der Dialysedauer zu beschreiben, sowie den Massentransport durch das Peritoneum quantitativ zu erfassen. Ein rationales Maß für die Effektivität der Dialyse wird angegeben.

Die kinetischen Gleichungen und die angegebenen Parameter werden aus einem Modell zur Peritonealdialyse entwickelt. Seine Aussagekraft und Grenzen werden am Eliminationsverhalten von Harnstoff und Kreatinin geprüft.

Insbesondere Kreatinin ist zu einer solchen Untersuchung geeignet, da seine Plasmakonzentration weitgehend von der Produktion und nur in geringem Ausmaße von der Zufuhr abhängt (8, 46). Die Harnstoffkonzentration im Serum hängt vom Proteinstoffwechsel ab (62); wird die Zufuhr konstant gehalten, so ist Harnstoff in gleicher Weise wie Kreatinin geeignet, die kinetischen Gesetze, denen die Peritonealdialyse unterliegt, zu prüfen. Für beide Substanzen wurden spezifische Bestimmungsmethoden gewählt, mit denen eine angemessene Präzision und Richtigkeit erreicht wurde.

Für die Entwicklung eines kinetischen Modells der Peritonealdialyse und seine Interpretation ist die Kenntnis der morphologischen Gestalt des Peritoneums und seiner Kapillaren von Interesse, da die Diffusion dialysabler Substanzen einer Permeation durch drei Gewebsschichten entspricht.

3. THEORETISCHER TEIL

3.1. Die Morphologie des Peritoneums und der peritonealen Kapillaren

Der Stofftransport erstreckt sich bei der Peritonealdialyse über folgende morphologisch abgrenzbare Gewebsabschnitte:

a) die Gefäßwand mit
   1. dem Kapillarendothel
   2. der Basalmembran der Kapillaren

b) über die morphologisch unterschiedlichen Schichten des visceralen Peritoneums (2) mit
   1. einer tiefen, kollagenen, gitterartigen Lage; Blut- und Lymphgefäße und Nerven sind nur in dieser Lage vorhanden. Die Dicke beträgt 5o - 6o /um;
   2. einem tiefen Netzwerk mit axial zum Darmrohr gerichteten Maschen aus elastischen Fasern;
   3. einem oberflächlicher gelegenen, ungerichteten Netzwerk aus elastischen Fasern;
   4. einer oberflächlichen Lage aus gewellten kollagenen Fasern;
   5. der Basalmembran der mesothelialen Deckzellen;
   6. dem Peritonealmesothel.

Die unter 2. - 6. aufgeführten Lagen sind zusammen 3o - 35 /um dick. Nach neueren Untersuchungen (42, 47)

stellen nur das Kapillarendothel und dessen Basalmembran ein Diffusionshindernis dar.

Das Kapillarendothel besteht aus einem sehr dünnen, einschichtigen Plattenepithel, dessen Zellelemente meist langgestreckte, rhombische Gestalt besitzen. Die Zelloberfläche ist durch Cytoplasmafortsätze vergrößert (64). Die lichtmikroskopisch sichtbaren Stomata zwischen den Endothelzellen erscheinen elektronenmikroskopisch durch eine Membran von der Dicke der Basalmembran geschlossen. Die Permeabilität der Kapillarwand hängt von dem Verhalten des Endothels, der Beschaffenheit der ihm angelagerten Basalmembran und dem effektiven Filtrationsdruck ab (1). Unter physiologischen Bedingungen bewirken Sympathikusreizung und Adrenalin eine Verengung des Kapillarlumens, Histamin und Bradykinin eine Erweiterung (1, 22, 68).

Vergleichsweise bestehen die Basalmembranen der Glomerula aus drei Schichten. Die innere Schicht ist 3400 nm, die mittlere, optisch dichte Schicht 6400 nm und die äußere Schicht 6100 nm dick (62). Die optisch dichte Schicht der glomerulären Basalmembran entspricht den Basalmembranen der übrigen Endothelien (19). Die Feinstrukturierung der kapillären Basalmembranen der Nierenglomerula erweist sich als ein dreidimensionales Maschennetz feiner Fibrillen;

diese sind oberflächenparallel angeordnet und mit einem gegenseitigen Abstand von 3oo - 75o nm ineinander verflochten (19, 43, 62). Der Durchmesser der Fibrillen wird zwischen 3oo und 6oo nm angegeben (19, 62). Die Fibrillen bestehen aus Kollagen und sind in eine homogene Matrix eingebettet. Das fibrilläre Netzwerk wird heute als das Porenäquivalent aufgefaßt (62).

Im Vergleich dazu haben die bei den Haemodialysatoren verwendeten Cuprophanmembranen eine Dicke von 15 - 2o /um, ihre Fibrillenstruktur ein mittleres Porenäquivalent von 2oo - 3oo nm (18). Außer von dem Porenradius hängt die Passage von Molekülen durch die Basalmembran von der Geometrie der Moleküle selbst ab (19). Nach neueren Untersuchungen soll der Permeationsmechanismus dem einer Gelpermeation gleichen und nicht eine Wanderung durch präformierte Kanäle sein; ein Argument für den Gelcharakter ist die bis zu vierfache Dehnbarkeit der Basalmembran (19).

Das Mesothel des Peritoneums ist beim Menschen streng durch eine Basalmembran von den tiefer gelegenen Schichten getrennt. Die Mesothelzellen sind flach und in einer einschichtigen Lage angeordnet. Die Zelloberfläche trägt Mikrovilli (64, 65). Der geringe Mitochondriengehalt und das spärlich entwickelte endoplasmatische Retikulum weisen

auf eine geringe Stoffwechselaktivität hin. Nach Untersuchungen von NAGEL und KUSCHINSKY (42, 47) stellt das Peritonealmesothel kein Diffusionshindernis dar. Der Stofftransport durch diese Schicht erfolgt durch freie Diffusion in wasserhaltigen Kanälen (42, 47). Der Porenradius des isolierten Mesenteriums oder dessen Porenäquivalent betragen 6800 nm (42, 47).

3.2. Technik der Peritonealdialyse

Die kinetischen Untersuchungen wurden an der intermittierenden Peritonealdialyse durchgeführt (24). Nach Setzen der Lokalanaesthesie wird über eine Kanüle 1,5 l Spüllösung in die Bauchhöhle instilliert. Danach wird durch einen Trocar oder mittels eines Stiletts (66) der Peritonealkatheter eingeführt, über den in der Folge die Spüllösung ein- bzw. auslaufen kann. Nach Befestigung des Katheters wird die anfangs instillierte Flüssigkeitsmenge von 1,5 l auf 2 l aufgefüllt und dann 1 l auslaufen gelassen (= erster kleiner Auslauf; diesem Vorgang sind die Größen b, n_b, V_b zugeordnet).

Der weitere Verlauf der Peritonealdialyse setzt sich aus mehreren gleichen Abschnitten zusammen. Jeder Abschnitt

besteht aus einer Folge von Ein- und Auslaufvorgängen, die zeitlich streng voneinander abgrenzbar sind. Zu Beginn jedes Abschnittes werden 2 l der Spüllösung in die Bauchhöhle instilliert. Dieser Vorgang, der große Einlauf, dauert 11,7 ± 1,5 Minuten. Danach werden während einer Zeit von 5,8 ± o,5 Minuten 1 l des Dialysates abgelassen = kleiner Auslauf. Die Restmenge (ca. 1 l) des großen Einlaufes bleibt in der Bauchhöhle zurück. Das Zulaufen eines weiteren Liters Spülflüssigkeit dauert 6,6 ± o,7 Minuten und wird als kleiner Einlauf bezeichnet. Diese Folge von kleinem Ein- und Auslauf wird fünfmal wiederholt.

Nach dem fünften Durchlauf wird die Bauchhöhle vollständig von der Dialysatflüssigkeit (= großer Auslauf) entleert. Die Dauer dieses großen Auslaufes beträgt 25 ± 5,5 Minuten, das Auslaufvolumen 2,5 ± o,2 Liter. In der Zeit zwischen großem Einlauf und großem Auslauf oszilliert das Flüssigkeitsvolumen in der Bauchhöhle um einen mittleren Betrag. Bedingt durch die Hyperosmolarität der Spüllösung findet während der Dialyse eine Dehydratation des Patienten statt. Pro Dialyseabschnitt diffundieren durchschnittlich o,5 Liter Wasser aus dem Intravasalraum in die Spülflüssigkeit. Die Flüssigkeitsbilanz war bei den hier untersuchten Dialysen immer positiv in Bezug auf die Ausscheidung und betrug insgesamt 7,3 ± 1,6 Liter (VK: 21,8 %). Pro Dialyse

werden 8o - 12o Liter Spüllösung verbraucht; das Volumen richtet sich nach den Serumanfangskonzentrationen der Parameter Harnstoff und Kreatinin.

In Abbildung 1 wurde der zeitliche Verlauf des in der Bauchhöhle befindlichen Volumens (V_A) unter Benutzung der hier gefundenen Mittelwerte aufgetragen. Die Kurve wurde graphisch integriert und so der Betrag des mittleren Volumens von $\bar{V}_A$ = 1,5 l ermittelt. Der ultrafiltrierte Volumenanteil wurde ebenfalls berücksichtigt. Dem Betrag des mittleren Volumens ($\bar{V}_A$) ist das Restvolumen, das ständig im Bauchraum zurückbleibt, hinzuzuaddieren (Die Rechnung ist in Kapitel 7.1. aufgeführt).

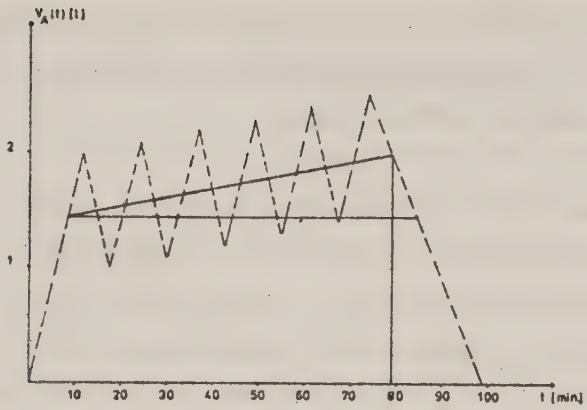


Abb. 1 Die zeitliche Abhängigkeit des Dialysatvolumens in der Bauchhöhle unter Berücksichtigung des ultrafiltrierten Volumenanteils ohne das additive Glied des Restvolumens in dem Bauchraum.

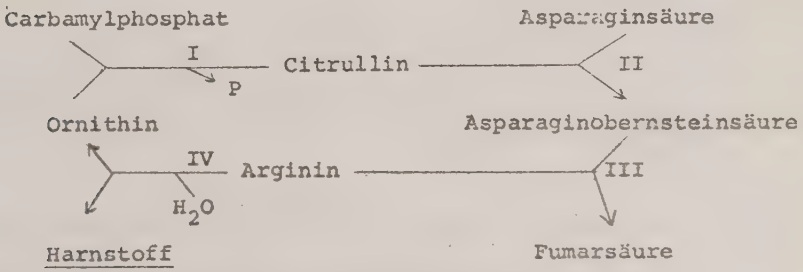
3.3. Die Biochemie des Harnstoffs und Kreatinins

Harnstoff und Kreatinin sind Endprodukte des Aminosäure- und Proteinstoffwechsels. Bei einer täglichen Proteinaufnahme von etwa 7o Gramm wird im intermediären Stoffwechsel Gesunder 8o - 9o % des exogen zugeführten Proteinstickstoffs in Harnstoffstickstoff (entsprechend etwa 14 mmol/l) überführt (13, 62).

Im Gegensatz zur Synthese des Kreatinins hängt die Bildung des Harnstoffs von der Eiweißbilanz und damit außer vom endogenen Eiweißabbau vor allem von der Proteinzufuhr ab. Entsprechend dem Proteinabbau ist die Serumkonzentration von Harnstoff nicht konstant, sie schwankt um 100 %; der mittlere Wert beträgt 4,5 mmol/l (13).

Der Harnstoff wird aus zwei Molen Ammoniak und einem Mol Kohlensäure gebildet. Dieser endergonische Prozeß stellt eine wichtige Entgiftungsfunktion der Leber der höheren Wirbeltiere dar. Die Harnstoffsynthese findet in den Mitochondrien der Leberzellen statt. Ausgangssubstrate sind das Ornithin und das Carbamylphosphyt, das aus aktivierter Kohlensäure und Ammoniak gebildet wird.

Harnstoffsynthese, modifiziert nach BUDDECKE (13):



I: Ornithin-Carbamin-Transferase

II: Asparagino-Succinat-Synthetase

III: Arginosuccinase

IV: Arginase

Die Ausscheidung von Harnstoff und Kreatinin erfolgt über die Nieren. Die renale Clearance für Harnstoff beträgt 5o - 6o % der Inulinclearance, die renale Clearance für Kreatinin ist der Größe nach etwa gleich der Inulinclearance (62). Im Tubulusapparat erfolgt passiv eine Rückdiffusion von Harnstoff zusammen mit Wasser; Kreatinin wird nicht rückresorbiert (62).

Kreatinin wird im Organismus in den folgenden drei Teilreaktionen aus Glycin und Arginin gebildet:

1. Arginin + Glycin $\xrightleftharpoons{\text{Transamidinase}}$ Guanidinoacetat

   Dieser Reaktionsschritt findet vorwiegend in der Niere statt.

2. Guanidinoacetat + CH_3 $\longrightarrow$ Kreatin

   Donator: aktiviertes Methionin

   Orte dieser Reaktion sind im wesentlichen Leber und Niere.

3. Kreatin - H_2O $\xrightarrow{\text{Kreatinanhydrase}}$ Kreatinin

   Diese Reaktion läuft im Muskel ab.

Vom Kreatin-Pool, d.h. von der Gesamtmenge des im Organismus, vorwiegend in der Muskelmasse, befindlichen Kreatins,wird täglich 1 - 2 % umgesetzt. Die tägliche Ausscheidung von Kreatinin ist deshalb für jedes Individuum weitgehend konstant und steht in direkter Abhängigkeit von der Muskelmasse (8, 46). Der Verteilungsraum des Kreatinins ist das Gesamtkörperwasser (TBW) (59). Die Zeit, die benötigt wird, um in diesem Verteilungsraum einen Konzentrationsausgleich zu erreichen, ist bei Kreatinin viermal so groß wie für Harnstoff und THO (59).

3.4. Ein kinetisches Modell der Peritonealdialyse

3.4.1. Die Volumina der Kompartimente

Die Peritonealdialyse wird hier rechnerisch als Zwei-Kompartiment-System behandelt. D a s e r s t e K o m p a r t i m e n t ist durch den dialysablen Raum (V_K) gegeben. Seine Größe wird gleich dem Verteilungsraum der dialysablen Substanzen, wobei der Reboundeffekt während der Dialyse vernachlässigt werden kann. Die obere Grenze eines Verteilungsraumes ist das Volumen des Gesamtkörperwassers (TBW), solange eine homogene Verteilung in der wässrigen Phase des Körpers

angenommen werden darf.

Erfolgt der Konzentrationsausgleich zwischen dem Intrazellulärraum (ICF) und dem Extrazellulärraum (ECF) während der Dialyse schnell im Vergleich zur Elimination, so wird der Reboundeffekt, - ein durch den Massentransport zwischen ICF und ECF bedingter, steiler Konzentrationsanstieg, der im Intravasalraum unmittelbar nach der Dialyse verfolgt werden kann - klein und somit vernachlässigbar.

Das z w e i t e K o m p a r t i m e n t ist das Volumen des Dialysates. Es ist die Summe verschieden großer Teilvolumina, deren Größe von der Dialysetechnik abhängt; dieses Volumen ist eine Funktion der Zeit.

Die Teilvolumina entsprechen dem mittleren Volumen der in der Bauchhöhle befindlichen Spülflüssigkeit (V_A).
Auf die Untersuchungen der Konzentrationsänderungen dieser in der Bauchhöhle befindlichen Dialysatflüssigkeit wurde wegen des Infektionsrisikos und der diskontinuierlichen Technik verzichtet. Von BOEN (10, 11) wurden unter einfacheren Bedingungen entsprechende Untersuchungen durchgeführt.
Abbildung 2 veranschaulicht das hier angewandte Modell der Peritonealdialyse.

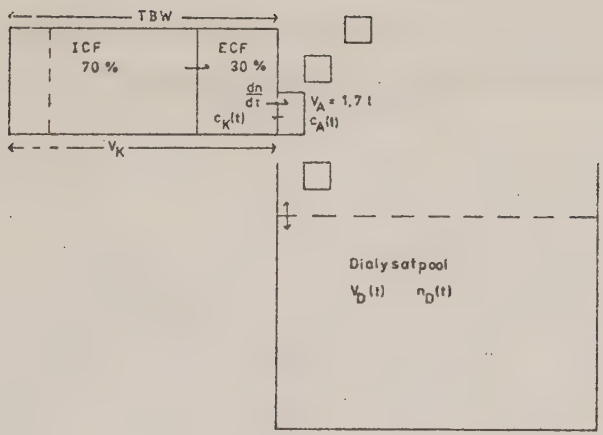


Abb. 2 Zwei-Kompartiment-Modell der Peritonealdialyse

Die Verhältnisse der Flächen entsprechen den Verhältnissen der Volumina bei einem 66,6 kg schweren Menschen mit einem TBW von 4o l. Das dialysable Volumen (V_K) soll gleich dem TBW sein. Das mittlere in der Bauchhöhle befindliche Spüllösungsvolumen beträgt unter Berücksichtigung des Restvolumens im Bauchraum etwa 1,7 l und das gesamte Dialysatvolumen etwa 12o l.

Das Volumen des ersten Kompartimentes (V_K) ist gegeben - wie gezeigt wird - durch die Gleichung:

$$V_K = \frac{dn_D}{dc_K + \beta \cdot t} \qquad \text{(Gl. 1)}$$

In dem dialysablen Raum V_K sei die Molzahl n_K einer dialysablen Substanz homogen verteilt. Die Molzahl ist mit dem dialysablen Raum durch die Gleichung

$$n_K = V_K \cdot c_K \qquad \text{(Gl. 2)}$$

verknüpft.

Für jeden Zeitpunkt t = b der Peritonealdialyse muß für eine dialysable Substanz die Bilanzgleichung gelten:

$$n_D(t) + n_K(t) = n_K^o + \beta^* t \qquad \text{(Gl. 3)}$$

mit $$\beta^* = \beta \cdot V_K \qquad \text{(Gl. 3a)}$$

bzw. unter Vernachlässigung der Produktion:

$$n_D(t) + n_K(t) = n_K^o \qquad \text{(Gl. 4)}$$

Nach der Zeit differenziert ergibt sich:

$$\frac{dn_D(t)}{dt} + \frac{dn_K(t)}{dt} = \beta^* \qquad \text{(Gl. 3b)}$$

bzw. $$\frac{dn_D(t)}{dt} + \frac{dn_K(t)}{dt} = 0 \qquad \text{(Gl. 4a)}$$

Das dialysable Volumen nimmt unter der Dialyse ab. Es wird in der folgenden Betrachtung als konstant angenommen. Nach Kombination der Gleichungen 2 und 3a mit Gleichung 3b ergibt sich:

$$- V_K \cdot dc_K = dn_D - \beta V_K \, dt \qquad \text{(Gl. 5)}$$

Gleichung 5 integriert ergibt unter Berücksichtigung der Integrationsbedingungen für t = 0:
$c_K(0) = c_K^{\circ}$; $n_D(0) = 0$:

$$- V_K \, (c_K(t) - c_K^{\circ}) = n_D(t) - \beta V_K \, t \qquad \text{(Gl. 5a)}$$

oder:

$$V_K = \frac{n_D(t)}{(c_K^{\circ} - c_K(t)) + \beta t} \qquad \text{(Gl. 5b)}$$

Diese Gleichung zur Berechnung des dialysablen Volumens ist identisch mit der von BOEN (1o, 11) angegebenen Gleichung.
Wird die Produktion einer dialysablen Substanz während der Peritonealdialyse nicht berücksichtigt, so folgt:

$$V_K^{+} = \frac{n_D(t)}{c_K^{\circ} - c_K(t)} \qquad \text{(Gl. 5c)}$$

Es gilt immer: $V_K^{+} > V_K$

Wie noch gezeigt wird, läßt sich mit Hilfe der abgeleiteten Gleichungen die Gesamtmolzahl einer dialysablen Substanz im Körper zum Zeitpunkt Null der Dialyse berechnen.

Bei bekannter Serumkonzentration dieser Substanz gilt für das dialysable Volumen zu Beginn der Dialyse unter der Voraussetzung einer homogenen Verteilung in den Körpersäften:

$$V_K^o = \frac{n_K^o}{c_K^o} \qquad \text{(Gl. 5d)}$$

Das Volumen des zweiten Kompartimentes (V_D) ist eine Funktion der Zeit. Dieses Volumen ist - bedingt durch die diskontinuierliche Dialysetechnik - eine Summe von Teilvolumina. Wie in Kapitel 4.1. noch näher erläutert wird gilt für V_D:

$$V_D = \sum_{2}^{R-1} V_E + V_b \qquad \text{(Gl. 6a)}$$

$$V_D = \sum_{2}^{N-1} V_i + \sum_{1}^{M} V_I + V_b \qquad \text{(Gl. 6b)}$$

$$V_D = \sum_{6}^{N-5} V_i + \sum_{2}^{M-1} V_I + V_b \qquad \text{(Gl. 6c)}$$

mit der Beziehung N = 5 M

N, M und R sind ganze Zahlen, die in Abhängigkeit von der Dialysezeit zunehmen.

R : Anzahl der 5-Stunden-Pools der Dialysatausläufe

V_E : Das Volumen des über 5 Stunden hin gepoolten Dialysats

N : Anzahl der kleinen Ausläufe

V_i : Volumen eines kleinen Auslaufes (1 l)

M : Anzahl der großen Ausläufe

V_I : Volumen eines großen Auslaufes

V_b : Erstes erfaßtes Dialysatvolumen

Die Gleichungen 6a, b, c stellen Treppenkurven dar, die mit genügender Genauigkeit durch eine Gerade approximiert werden können:

$$V_D = a\,(t - b) + V_b \qquad \text{(Gl. 6d)}$$

Die in den Ausläufen befindlichen Molzahlen einer dialysablen Substanz werden durch Konzentrationsbestimmungen (c_E; c_i; c_I) in den einzelnen Volumina (V_E; V_i; V_I) ermittelt:

$$n_{(E;\ i;\ I)} = V_{(E;\ i;\ I)} \cdot c_{(E;\ i;\ I)} \qquad \text{(Gl. 7)}$$

Die zeitliche Akkumulation der Molzahlen im Dialysat wird durch schrittweise Summation der Mole in den einzelnen Volumina (V_b; V_E; V_i; V_I) erhalten.

z.B.

$$n_D = \sum_{2}^{R-1} n_E + n_b \qquad \text{(Gl. 8)}$$

3.4.2. Die peritoneale Clearance

Die renale Clearance ist nach VAN SLYKE durch die Gleichung

$$C_r = \frac{U}{P} u = \text{konstant} \qquad \text{(Gl. 9)}$$

gegeben.

C_r : die renale Clearance (ml/min.)

U : Konzentration einer Substanz im Urin (mmol/l)

P : Konzentration dieser Substanz im Plasma (mmol/l)

u : Minutenvolumen des Harns (ml/min.)

Analog der VAN SLYKE-Formel gilt für die peritoneale Clearance:

$$C_p = \frac{c_A(t)}{c_K(t)} a \qquad \text{(Gl. 9a)}$$

mit: $c_A(t) = \Delta n_D / \Delta V_D$ und $a = \Delta V_D / \Delta t$

ergibt sich:

$$c_p = \frac{n_D \cdot V_D}{V_D \cdot t \cdot c_K(t)} \qquad \text{(Gl. 9b)}$$

Die Umformung der Gleichung 9b und die Überführung der Differenzgleichung in die entsprechende Differentialgleichung ergeben:

$$\frac{dn_D}{dt} = c_p \cdot c_K(t) \qquad \text{(Gl. 9c)}$$

Untersuchungen haben gezeigt, daß die peritoneale Clearance wie die renale Clearance eine innerhalb gewisser Grenzen konstante Größe ist. Wird das Dialysatvolumen pro Stunde (a) konstant gehalten,so ist der Quotient

$$c_A(t)/c_K(t) = f \qquad \text{(Gl. 9c)}$$

ebenfalls konstant.

Nach diesen Bedingungen ist somit für jede Zeit t das Verhältnis der Konzentration im Intravasalraum zu der im Dialysat eine Konstante.

3.4.3. Die zeitlichen Konzentrationsänderungen unter der Peritonealdialyse

Die Durchrechnung des Modells berücksichtigt die Elimina-

tion, die Produktion einer dialysablen Substanz und die zeitliche Abhängigkeit des dialysablen Volumens unter den Bedingungen der Peritonealdialyse. Nach dem ersten Diffusionsgesetz ist der Massentransport einer dialysablen Substanz $dn_K(t)/dt$ proportional der Konzentrationsdifferenz $(c_K(t) - c_A(t))$ zwischen den beiden Kompartimenten.

$$- \frac{dn_K(t)}{dt} = T\,(c_K(t) - c_A(t)) - \beta^* \qquad \text{(Gl. 10a)}$$

Gleichung 9d in Gleichung 10a eingesetzt ergibt:

$$- \frac{dn_K(t)}{dt} = T\,(1 - f)\,c_K(t) - \beta^* \qquad \text{(Gl. 10b)}$$

Da T und f konstante Größen sind, gilt:

$$- \frac{dn_K(t)}{dt} = k'\,c_K(t) - \beta^* \qquad \text{(Gl. 10c)}$$

mit: $k' = T\,(1 - f)$

k': die vom Verteilungsraum unabhängige Eliminationskonstante (l/h bzw. ml/min.)

Da der Quotient Molzahl/Volumen die Konzentration ist, gilt:

$$- \frac{dn_K(t)}{dt} = k' \frac{n_K(t)}{V_K(t)} - \beta^* \qquad \text{(Gl. 1od)}$$

Wird $V_K(t) = V_K^{\circ} (1 - \alpha t)$ gesetzt, so ergibt die Integration der Gleichung 1o d:

$$n_K(t) = n_K^{\circ}(1 - \alpha t)^{k'/V_K^{\circ}\alpha} - \frac{\beta^* V_K^{\circ}}{V_K^{\circ}\alpha - k'} ((1 - \alpha t) - (1 - \alpha t)^{k'/V_K^{\circ}\alpha}) \qquad \text{(Gl. 1oe)}$$

bzw.

$$n_K(t) = n_K^{\circ} e^{\ln(1 - \alpha t)k'/V_K^{\circ}\alpha} - \frac{\beta^* V_K^{\circ}}{V_K^{\circ}\alpha - k'} ((1 - \alpha t) - e^{\ln(1 - \alpha t)k'/V_K^{\circ}\alpha}) \qquad \text{(Gl. 1of)}$$

Die ausführliche Herleitung der Gleichung ist in Kapitel 7.1. wiedergegeben.

Im folgenden Abschnitt werden Grenzformen entwickelt, die mit Hilfe der Bedingungen: $\alpha \longrightarrow 0$, $\beta^* \longrightarrow 0$ sowie $\alpha \longrightarrow 0$ und $\beta^* \longrightarrow 0$ erhalten werden können.

3.4.3.1. Die kinetischen Gleichungen bei Vernachlässigung der Ultrafiltration

Das dialysable Volumen ändert sich während der Dialyse nicht. Das mathematische Äquivalent ist $\alpha \longrightarrow 0$. Gleichung 1oe bzw. 1of gehen dann in die Grenzformen über:

$$n_K(t) = n_K^o \cdot e^{-kt} + \frac{\beta^*}{k}(1 - e^{kt}) \quad \text{(Gl. 11)}$$

mit: $k'/V_K^o = k$

Dazu ist es nötig, ln $(1 - \alpha t)$ in eine Reihe zu entwickeln und in Gleichung 1of einzusetzen (siehe Kapitel 7.1.).
Gleichung 11 durch V_K^o dividiert ergibt:

$$c_K(t) = c_K^o \cdot e^{-kt} + \frac{\beta}{k}(1 - e^{-kt}) \quad \text{(Gl. 12)}$$

Gleichung 1oc differenziert und mit Hilfe von Gleichung 11a modifiziert, gestattet bei Serumbestimmungen in genügend dichten Zeitabständen während der Peritonealdialyse sowohl die Produktion β als auch die Eliminationskonstante k zu ermitteln. Sie wird damit mit $-dc_K(t)/dt = v$ in die Form gebracht:

$$\frac{v}{c_K(t)} = k - \frac{\beta}{c_K(t)} \qquad \text{(Gl. 13)}$$

Die Produktionsrate ist nicht mehr bestimmbar, wenn gilt:

$$2s > \frac{\beta}{k} \left(1 - e^{-kt}\right) \qquad \text{(Gl. 12a)}$$

Die charakteristische Größe für den zufälligen Fehler der Analyse, der ± 2-s-Bereich, läßt sich für jede Konzentration aus dem Variationskoeffizienten VK ermitteln. Es wird vorausgesetzt, daß der Variationskoeffizient von der Größe der Konzentration unabhängig ist.
Bei sehr langer Dialysezeit geht das Glied $c_K(t) \cdot e^{-kt}$ gegen Null. Es stellt sich somit eine stationäre Konzentration ein, die ß/k ist.

3.4.3.2. Die kinetischen Gleichungen bei Vernachlässigung der Produktion

Die Produktion ist vernachlässigbar. Die entsprechende mathematische Bedingung lautet: $\beta^* \longrightarrow 0$. Es folgt aus den Gleichungen lod bzw. lof:

$$n_K(t) = n_K^o \, (1 - \alpha t)^{k'/V_K^o \alpha} \qquad \text{(Gl. 14)}$$

3.4.3.3. Die kinetischen Gleichungen bei Vernachlässigung der Produktion und der Ultrafiltration

Die mathematische Bedingung lautet: $\alpha \longrightarrow 0$ und $\beta^* \longrightarrow 0$. Unter Berücksichtigung der Gleichung 11a und der Reihenentwicklung $\ln(1 - \alpha t)$ folgt:

$$n_K(t) = n_K^o \, e^{-kt} \qquad \text{(Gl. 15)}$$

bzw. nach Division durch V_K^o:

$$c_K(t) = c_K^o \, e^{-kt} \qquad \text{(Gl. 15a)}$$

oder

$$\ln c_K(t) - \ln c_K^o = - k t \qquad \text{(Gl. 15b)}$$

Der zeitliche Konzentrationsverlauf der meisten Peritonealdialysen ist mit hinreichender Genauigkeit durch die Gleichungen 15a und 15b beschreibbar. Für jeden Zeitpunkt der Dialyse ist die Eliminationsgeschwindigkeit proportional der im dialysablen Raum herrschenden Konzentration $c_K(t)$.

Die Kombination von Gleichung 3b mit Gleichung 1oc bzw. unter Vernachlässigung der Produktion einer dialysablen

Substanz während der Dialyse die Kombination der Gleichungen 4a, 11a und 15 ergeben:

$$\frac{dn_D(t)}{dt} = k' \, c_K(t) \qquad \text{(Gl. 16)}$$

Gleichung 16 ist identisch mit Gleichung 9c. Daraus folgt die Identität der peritonealen Clearance mit der vom Verteilungsraum unabhängigen Eliminationskonstanten k'. Dies gilt für die Kinetik mit oder ohne Berücksichtigung der Produktion und Ultrafiltration.

$$C_p = k' = k \, V_K(t) \qquad \text{(Gl. 17)}$$

Nach Integration der Gleichung 16 unter Berücksichtigung der Gleichung 11a und der Bestimmung des Integrals in den Grenzen:

$t_1 = b$ und $t_2 = t$; $(n_D(t_1) = n_b)$ folgt:

$$n_D = n_K^{\,o} \, (e^{-kb} - e^{-kt}) + n_b \qquad \text{(Gl. 17a)}$$

Gleichung 17a differenziert ergibt:

$$\frac{dn_D(t)}{dt} = n_K^{\,o} \, k \, e^{-kt} \qquad \text{(Gl. 17b)}$$

Die Gleichung 15 b gestattet die Ermittlung von k aus den

Konzentrationsbestimmungen der dialysablen Substanzen im Serum. Gleichung 17b gestattet nach entsprechender Logarithmierung die Ermittlung der Größen n_K° und k aus Konzentrationsbestimmungen dialysabler Substanzen im Dialysat.

$$\ln \frac{dn_D}{dt} = \ln (n_K^{\circ} k) - k t \qquad \text{(Gl. 17c)}$$

3.4.4. Der Transportparameter T

Entsprechend den Gleichungen 1ob und 1oc gilt mit:

$$f = C_p/a \qquad \text{(Gl. 9e)}$$

(durch Kombination von Gleichung 9a mit Gleichung 9d erhalten):

$$C_p = T (1 - C_p/a) \qquad \text{(Gl. 18)}$$

und nach C_p aufgelöst:

$$C_p = \frac{a\ T}{a + T} \qquad \text{(Gl. 18a)}$$

Die Gültigkeit der Gleichung 18a erstreckt sich auf die Kinetik mit oder ohne Berücksichtigung der Produktion und Ultrafiltration.

Der Transportparameter läßt sich aber auch, wie folgt, herleiten:

Bei Vernachlässigen der Produktion ergibt sich aus Gleichung 1o:

$$-\frac{dn_K}{dt} = T\,(c_K(t) - c_A(t)) \qquad \text{(Gl. 1og)}$$

Nach Gleichung 6d gilt für die Volumendifferenz im Dialysat zu zwei verschiedenen Zeitpunkten t_1 und t_2:

$$\Delta V = a\,(t_2 - t_1) \qquad \text{(Gl. 6e)}$$

und nach Gleichung 17a für die Differenz der Molzahlen im Dialysat:

$$\Delta n = -n_K^{\,o}\,(e^{-kt_2} - e^{-kt_1}) \qquad \text{(Gl. 17d)}$$

Für die Konzentrationen dialysabler Substanzen im Auslauf aus der Bauchhöhle während des Zeitintervalles zwischen t_1 und t_2 gilt dann:

$$c_A(t) = -\frac{n_K^{\,o}}{a}\,\frac{\Delta e^{-kt}}{\Delta t} \qquad \text{(Gl. 19)}$$

bei $\Delta t \longrightarrow 0$ ergibt sich:

$$c_A(t) = \frac{n_K^{\,o}}{a}\,k\,e^{-kt} \qquad \text{(Gl. 19a)}$$

Für den Konzentrationsgradienten $\triangle c$ gilt nach Einsetzen von Gleichung 15a und 19a in log:

$$\triangle c = c_K(t) - c_A(t) = n_K^o \, e^{-kt} \, (1/V_K^o - k/a) \qquad \text{(Gl. 18b)}$$

Durch Kombination von Gleichung 4a, 17b, log und 18b folgt:

$$T = \frac{k \, a \, V_K^o}{a - k \, V_K^o} \qquad \text{(Gl. 18c)}$$

und mit: $C_p = k \, V_K^o$:

$$T = \frac{a \, C_p}{a - C_p} \qquad \text{(Gl. 18d)}$$

Der Transportparameter stellt die von dem dialysablen Volumen und von der Perfusionsgeschwindigkeit (a) unabhängige Eliminationskonstante dar.

Durch Umformung der Gleichung 18d und Auflösung nach C_p folgt wieder Gleichung 18a. Gleichung 18a beschreibt bei konstantem Transportparameter die Abhängigkeit der peritonealen Clearance von der Perfusionsgeschwindigkeit (a)

der Spüllösung. Die Funktion strebt einem endlichen Grenzwert entgegen. Zur Berechnung des Grenzwertes läßt sich Gleichung 18a in folgende Form bringen:

$$C_p = \frac{T}{1 + T/a} \qquad \text{(Gl. 18e)}$$

Für $a \longrightarrow \infty$ folgt: $C_p = T$ (Gl. 18f)

Die Steigung der durch Gleichung 18a beschriebenen Funktion, repräsentiert durch die erste Ableitung dieser Funktion, nach (da), stellt ein objektives Kriterium zur Beurteilung der Effektivierbarkeit der Peritonealdialyse dar.

$$C_p' = \frac{T^2}{(a + T)^2} \qquad \text{(Gl. 18g)}$$

Für die zweite Ableitung gilt:

$$C_p'' = \frac{-2T^2}{(a + T)^3} \qquad \text{(Gl. 18h)}$$

Die durch Gleichung 18a beschriebene Funktion graphisch dargestellt ergibt eine Hyperbel. Zur Überprüfung experimenteller Daten mittels der Regressionsanalyse ist es zweckmäßig, Gleichung 18a in folgende Form zu bringen:

$$1/C_p = 1/T + 1/a \qquad \text{(Gl. 18i)}$$

Die Steigung dieser Geraden ist immer 1. (Beweis: Kapitel 7.1.).

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Methodik

Die Versuche waren in drei Versuchsreihen gegliedert. Alle Dialysen wurden nach der in Kapitel 3.2. beschriebenen Technik durchgeführt. Bei der ersten Versuchsreihe wurde den Patienten dreimal Blut entnommen, direkt vor Beginn der Peritonealdialyse, 15 und 3o Stunden nach Beginn der Peritonealdialyse. Die Dialysatausläufe wurden jeweils über 5 Stunden hin gesammelt, die Gesamtauslaufvolumina dieser 5-Stunden-Pools bestimmt, je eine Probe entnommen und den Proben entsprechend Gleichung 6a eine ganze Zahl fortlaufend zugeordnet. Für den Beginn der Dialyse wurde $t = 0$ gesetzt.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde den Patienten kurz

vor Beginn, 2, 5, 15 und 3o Stunden nach Beginn der Dialyse Blut entnommen. Von jedem Auslauf des Dialysats zum Zeitpunkt t = t wurde wieder das Volumen registriert, eine Probe entnommen und analog Gleichung 6b numeriert.

Im weiteren Verlauf der Versuche erwies es sich als zweckmäßig, jeweils die Dialysatvolumina von 5 kleinen und einem großen Auslauf zu sammeln und analog Gleichung 6c zu numerieren, so daß jeweils ein Dialyseabschnitt erfaßt wurde.

Bedingt durch die initiale Operation - wie in Kapitel 3.2. dargestellt - verstreicht die Zeit t = b bis nach Beendigung des ersten Auslaufes aus der Bauchhöhle dieser erfaßt werden kann. Entsprechendes gilt für die Erfassung eines Abschnittes oder eines 5-Stunden-Pools.

n_b ist die Molzahl, die nach der Zeit t = b in dem ersten Auslaufvolumen V_b analysiert wurde; n_b ist oft kleiner als der theoretisch zu erwartende Wert.

Die Bestimmung von Harnstoff und Kreatinin im Dialysat und im Serum erfolgte manuell. Harnstoff wurde nach enzymatischer Spaltung mit Hilfe der BERTHELOT'Reaktion (17, 44, 57), Kreatinin durch die modifizierte Methode der

JAFFE-Reaktion (5, 6, 7, 38, 5o) bestimmt. Sie beruht auf der Adsorption des Kreatinins an gereinigter FULLER-Erde und anschließender Reaktion des Kreatinins mit Pikrinsäure in alkalischem Milieu. Dieses Verfahren zeichnet sich durch hohe Spezifität aus.

Für die Bestimmungen des Harnstoffes und Kreatinins wurde die Qualitätskontrolle durchgeführt. In einem Mischserum wurden die mittlere Kreatininkonzentration: o,73 ± o,o14 (mmol/l) durch 2o-fache Analyse und die Präzision in der Serie VK: 1,92 % bestimmt. Das gleiche Mischserum wurde an 1o aufeinanderfolgenden Tagen in Doppelbestimmungen analysiert und die Präzision von Tag zu Tag errechnet; für den Mittelwert ergaben sich eine Konzentration von o,71 ± o,o1 (mmol/l) und ein Variationskoeffizient von 1,4 %.

Die Qualitätskontrolle der Harnstoffbestimmung ergab einen Mittelwert von 3o,9 ± 2,14 (mmol/l), einen VK von 6,9 %. Die Analyse wurde in einer Serie 2omal durchgeführt.

Zur Prüfung der Frage nach einem möglichen Rebound-Effekt und zur Errechnung der Produktion von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure in den dialysefreien Intervallen wurde einigen Patienten zu den folgenden Zeiten Blut entnommen:

Bei allen Patienten zu Beginn und nach der Peritonealdialyse:

bei Pat. R.H., m : 3, 6, 9, 12, 15, 48, 72 und 144 Stunden nach Ende der Peritonealdialyse

bei Pat. H.W., m D_I : 8, 16 und 112 Stunden nach Ende der Peritonealdialyse

bei Pat. H.W., m D_{II}: 8, 16, 24, 36, 48 und 96 Stunden nach Ende der Peritonealdialyse

bei Pat. W.E., m : 8, 16, 24, 36, 48, 72 und 12o Stunden nach Ende der Peritonealdialyse

Die Bestimmung des Harnstoffs, des Kreatinins und der Harnsäure erfolgte hier mit Hilfe der mechanisierten Analyse.

4.2. Die Ergebnisse der Untersuchungen

In Tabelle 1 sind Name, Geschlecht, Alter, Größe, Grundleiden, Gewicht nach und Gewichtsverlust während der Peritonealdialyse, Wasserbilanz und der der Peritonealdialyse für die einzelnen Patienten zusammengestellt.

Tabelle 1

Name	Geschlecht Alter	Körpergröße (m)	Klinische Diagnose	Dauer (h)	Gewicht nach PD (kg)	Gewichtsverlust (kg)	positive Wasserbilanz (l)
L.O.	m, 34	1,73	Chron. Glomerulonephritis	4o	54		3,9
W.K.H. D_1	m, 22	1,76	Chron. Glomerulonephritis	35	66		6,41
D_2				3o	64,4	5,3	4,67
Sch.K.	f, 45	1,65	Chron. Pyelonephritis	3o	5o,4	3,5	8,5
F.A.	f, 29	1,58	extrakap. Glomerulonephritis	3o	44,5	5,3	1o,25
B.H.	m, 51	1,69	Chron. Glomerulonephritis	3o	62	3,5	4,6
Sch.O.	m, 51		Chron. Glomerulonephritis	3o	83	1,o	3,63
Sch.G.	m, 46	1,74	Chron. Glomerulonephritis	35	51,6	7,o	5,o5
R.J.	m, 32	1,7o	Chron. Glomerulonephritis	3o	59,6	4,2	6,95
B.D.	m, 16		Chron. Pyelonephritis, Megaureter	21,25			6,75
Z.R.	m, 42	1,73	Chron. Glomerulonephritis	24,5	66,9	2,3	1o,11
B.J. D_1	f, 48	1,55	Chron. Glomerulonephritis	31	51,8	1,o	12,o5
D_2				26			11,85
M.W. D_1	m, 58	1,64	Chron. Pyelonephritis	26,25	59,3	2,9	9,2
D_2				27,o	62,3	3,o	7,78
B.L. D_1	f, 54	1,6o	Chron. Glomerulonephritis	25	57,4		6,85
D_2				28,5	57,7	1,3	7,81
Sch.L. D_1	f, 55	1,56	Zystennieren	3o,o	54,2	3,2	1o,35
D_2				33,3	54,5	2,6	8,25

4.2.1. Die zeitliche Abhängigkeit des Dialysatvolumens

Nach Gleichung 6b läßt sich die zeitliche Abhängigkeit des Dialysatvolumens als Treppenkurve darstellen.

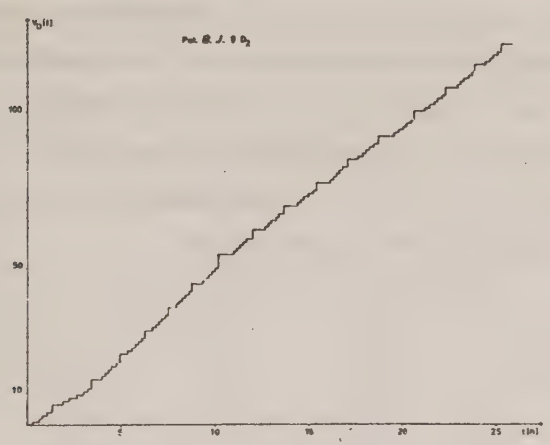


Abb. 3 Das diskontinuierliche Wachstum des Dialysatpoolvolumens nach der Dialysezeit t.
Der Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der Abszisse im positiven Bereich ist ein Hinweis dafür, daß am Anfang der Peritonealdialyse eine durch die Technik der Insertion bedingte Verzögerung auftritt.

Die diskontinuierliche Technik bedingt eine unstetige Ab-

hängigkeit des Dialysatvolumens von der Zeit. Sie soll durch eine lineare Abhängigkeit des Dialysatvolumens von der Zeit ersetzt werden (Gleichung 6d). Dazu werden mit Hilfe der Ausgleichs- und Näherungsrechnung die Auslaufvolumina je eines Dialyseabschnittes summiert und gegen die Zeit korreliert. Die Steigung der Regressionsgeraden stellt die Durchflußgeschwindigkeit dar. Tabelle 2 gibt das Ergebnis der Rechnung wieder. Die Korrelationskoeffizienten liegen alle zwischen o,99 und 1,oo ($P < o,ool$; $15 \leq N \leq 17$), eine Bestätigung der Annahme eines konstanten Stundenvolumens.

Tabelle 2

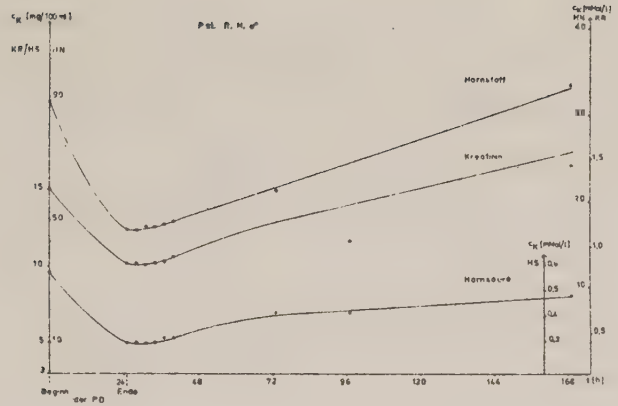
Dialysatvolumen pro Stunde

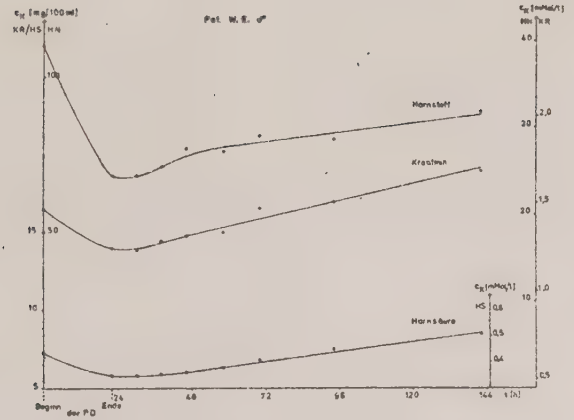
Name		a (l/h)	a (ml/min.)	r
L. O.		3,7o	61,7	o,9988
W. K.H.	D_1	4,42	73,8	o,9992
	D_2	4,4o	73,5	o,9991
Sch. K.		4,31	72,o	o,9992
F.A.		4,95	82,5	o,9986
B.H.		4,2o	7o,o	o,998o
Sch. O.		4,38	73,o	o,9983
Sch. G.		4,63	77,3	o,9997
R.J.		4,14	69,o	o,9986
B.D.		4,o5	67,5	o,993o
Z.R.		5,15	86,o	o,9991
B.J.	D_1	4,29	71,5	o,9991
	D_2	4,84	8o,6	o,9983
H.W.	D_1	4,6o	76,7	o,9996
	D_2	4,69	78,2	o,9992
B.E.	D_1	5,18	86,5	o,9999
	D_2	4,63	77,2	o,9993
Sch. L.	D_1	4,23	7o,5	o,9991
	D_2	4,58	76,3	o,9994
$\bar{a}$		4,499	75,o	
$\pm$ s		o,366	6,1	
VK (%)		8,13	8,13	

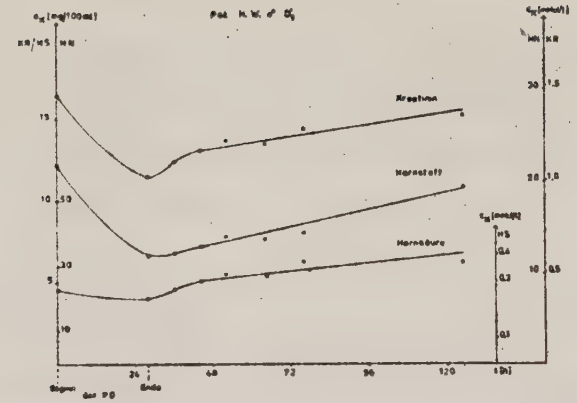
$P < o,oo1$; $15 \leq N \leq 17$

4.2.2. Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure während der Peritonealdialyse und in den dialysefreien Intervallen

Die Konzentrationszunahme von Harnstoff und Kreatinin in den dialysefreien Intervallen (ß) kann nach Gleichung 13 aus dem Konzentrationsverlauf dieser Substanzen im Serum während der Peritonealdialyse bestimmt werden. Die experimentelle Prüfung der Gleichung 13 erfordert aber einen für den Patienten unzumutbaren Aufwand (häufige Entnahme relativ großer Blutmengen). Die Zunahme der Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin im Serum (ß) ist auch durch die Steigung gegeben, die das Verhalten der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin während der dialysefreien Intervalle charakterisiert. Es wird vorausgesetzt, daß die Produktion dieser Substanzen unter den Bedingungen der Dialyse die gleiche ist wie in den dialysefreien Intervallen. Abbildung 4 zeigt den Konzentrationsverlauf von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum in Abhängigkeit von der Zeit während der Dialyse und in den dialysefreien Intervallen. Ein Rebound-Effekt ist noch ersichtlich.


Pat. R. M. ♂
Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure
Beginn der PD
Ende
24
48
72
96
120
144
168
t [h]


Pat. W. E. ♂
Harnstoff
Kreatinin
Harnsäure
Beginn der PD
Ende
24
48
72
96
120
144
t [h]



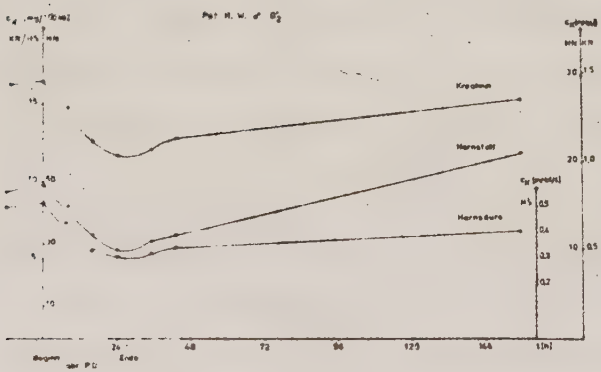


Abb. 4 Der Konzentrationsverlauf von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Serum in Abhängigkeit von der Zeit während der Dialyse und in einem dialysefreien Intervall.

Die Konzentrationszunahmen (ß) von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure sind in Tabelle 3 aufgeführt. Der durchschnittliche Anstieg der molaren Konzentrationen in den dialysefreien Intervallen beträgt etwa o,1 (mmol/l h) für Harnstoff und für Kreatinin etwa o,oo3 (mmol/l h).

Tabelle 3

Anstieg der molaren Konzentrationen ß in den dialysefreien Intervallen von Harnstoff, Kreatinin und Harnsäure

Name		k (h^{-1})	r	ß (mmol/lh)	r
		K R E A T I N I N			
R.H. m		o,oo91		o,oo34	o,86o9
W.E. m		o,oo74		o,oo38	o,9731
H.W. m	D_1'	o,o13o		o,oo23	o,9613
H.W. m	D_2'	o,o145	1,oooo	o,oo25	o,9933
		H A R N S T O F F			
R.H. m		o,o245		o,1212	o,9711
W.E. m		o,o219		o,o456	o,9369
H.W. m	D_1'	o,o227		o,o847	o,9585
H.W. m	D_2'	o,o229	o,9935	o,o9o2	o,9958
		H A R N S Ä U R E			
R.H. m		o,o26o		o,ooo7	1,oooo
W.E. m		o,o1o5		o,oo15	1,oooo
H.W. m	D_1'	o,oo52		o,ooo8	o,7948
H.W. m	D_2'	o,o231	o,9837	o,ooo7	o,9477

Die Produktion (ß) von Harnstoff und Kreatinin läßt einen Einfluß auf das Eliminationsverhalten dieser Substanzen erwarten (Gleichung 12). Deshalb wurden zwei verschiedene mögliche Eliminationskonstanten angenommen und die Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin zu den Zeiten: 1o, 2o und 3o Stunden nach Beginn der Dialyse mit und ohne Berücksichtigung einer vorgegebenen Produktion (ß) berechnet. Für die so ermittelten Konzentrationen wurde der Analysenfehler (VK) berücksichtigt und die 2-s-Grenzen der jeweiligen Konzentrationen in Tabelle 4 aufgenommen.

Tabelle 4

Der Konzentrationsverlauf während der Dialyse mit und ohne Berücksichtigung der Produktion ß

Harnstoff $k_1 = 0{,}02\ h^{-1}$ $k_2 = 0{,}03\ h^{-1}$ ß = 0,1 mMol/lh VK = 6,9 %

t	$A_1 \pm 2s$	$A_1 \pm 2s$	$A_2 \pm 2s$	$A_2 \pm 2s$
o	4o ± 5,55	4o ± 5,55	4o ± 5,55	4o ± 5,55
1o	32,7 ± 4,3	33,6 ± 4,7	29,5 ± 4,15	3o,5 ± 4,27
2o	26,8 ± 3,76	28,45 ± 4,o	22 ± 3,o8	23,5 ± 3,3
3o	22 ± 3,o8	24,25 ± 3,4	16,3 ± 2,28	18,3 ± 2,56

Kreatinin $k_1 = 0{,}01\ h^{-1}$ $k_2 = 0{,}02\ h^{-1}$ ß = 0,oo3 mMol/l h VK = 2 %

o	1,5 ± o,o6	1,5 ± o,o6	1,5 ± o,o6	1,5 ± o,o6
1o	1,36 ± o,o545	1,388 ± o,o55	1,23 ± o,o49	1,257 ± o,o5
2o	1,23 ± o,o49	1,284 ± o,o51	1,oo ± o,o4	1,o55 ± o,o42
3o	1,1 ± o,o44	1,178 ± o,o47	o,82 ± o,o33	o,89 ± o,o356

$A_{(1;2)}$: Konzentration von Harnstoff/Kreatinin ohne Berücksichtigung der Produktion

$A_{(1;2)}$: Konzentration von Harnstoff/Kreatinin mit Berücksichtigung der Produktion

Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, daß - entsprechend Gleichung 12a - das durch die Produktion bestimmte Glied der Gleichung 12 für Harnstoff selbst nach 3o Stunden noch innerhalb der Fehlergrenzen der Analysenmethode liegt. Da die Bestimmungsmethode für Kreatinin eine sehr hohe Präzision besitzt, erreicht schon nach knapp 2o Stunden das nach Gleichung 12 durch die Produktion bestimmte Glied die 2-s-Grenze der Analyse.

In Abbildung 5 wurde der Konzentrationsverlauf von Harnstoff während einer Dialyse und in einem dialysefreien Intervall mit und ohne Berücksichtigung der Produktion dargestellt. Die der Darstellung zugrundeliegenden Werte wurden in Tabelle II im Anhang zusammengefaßt. Bei sehr langer Dialysezeit würde die Elimination nur noch von dem Term ß/k bestimmt. Dies würde bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz dem Stadium einer kompensierten Retention entsprechen. In der Darstellung wurden außerdem die 1-s-Grenzen des Fehlers der Analysenmethode eingezeichnet. Es wird deutlich, daß der Einfluß der Produktion auf die Elimination während der Dialyse bei der üblichen Dialysedauer von 2o - 3o Stunden vernachlässigbar ist.

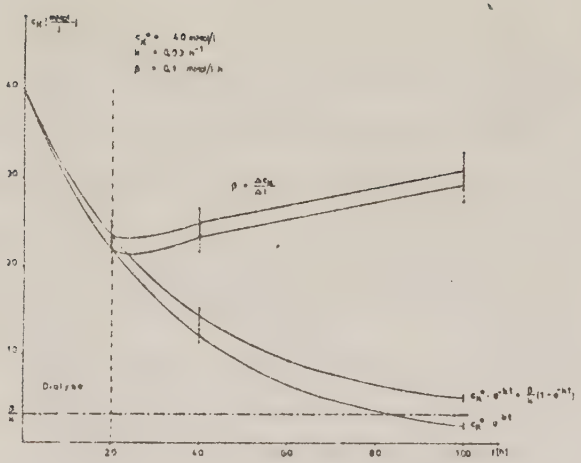


Abb. 5 Der Konzentrationsverlauf von Harnstoff während einer Dialyse und in einem dialysefreien Intervall mit und ohne Berücksichtigung der Produktion, errechnet für k = 0,03 (h^{-1}) und ß = 0,1 (mmol/h l). Die Präzision der Analysenmethode wurde ebenfalls berücksichtigt.

Die Konzentrationszunahme (ß) einer dialysablen Substanz in den dialysefreien Intervallen stellt sich als Differenz zwischen der Produktion (λ) dieser Substanz abzüglich der renalen Eliminationsrate ($\varkappa$) dar. Die renale Eliminationsrate $\varkappa$ wurde in einigen Fällen ermittelt. Als Ausdruck der sehr unterschiedlichen Restfunktion der Nieren variiert sie bei verschiedenen Patienten sehr stark. Die gefundenen Werte von $\varkappa$ liegen für Harnstoff zwischen 0,24 und 1,8 mmol/h und für Kreatinin zwischen

o,o23 und o,245 mmol/h. Wegen dieser stark unterschiedlichen Restfunktion der Nieren ist es sinnvoller, die Produktionsrate aus der exogenen Proteinzufuhr zu errechnen. In dieser Arbeit soll jedoch nicht weiter auf die Produktionsrate eingegangen werden, da die dazu nötigen Stickstoffbilanzuntersuchungen im Rahmen dieser Arbeit nicht gemacht wurden.

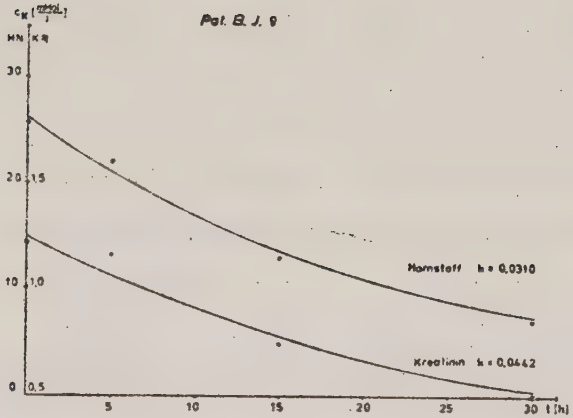
Der zeitliche Verlauf der Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen unter Berücksichtigung der Ultrafiltration.

Die experimentelle Prüfung der Gleichung 14 war nicht möglich, da die Bestimmungen der Wasserbilanz der Patienten während der Peritonealdialyse und in den dialysefreien Intervallen nicht durchgeführt wurde.

4.2.3. Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin und ihre Akkumulation im Dialysat ohne Berücksichtigung der Produktion und der Ultrafiltration während der Dialyse

In Abbildung 6 wird für einzelne Patienten der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin während der Peritonealdialyse dargestellt. Die Kurven stellen die nach Gleichung 15a errechneten Exponential-

funktionen ohne Berücksichtigung der Produktion und der Ultrafiltration dar.



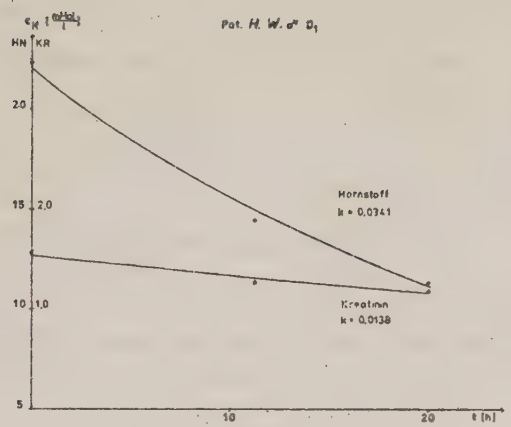


Abb. 6 Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin während der Peritonealdialyse. Die Krümmungen der durchgezeichneten Kurven entsprechen den mit Hilfe der Ausgleichsrechnung aus halblogarithmischen Korrelationen ermittelten Eliminationskonstanten.

Für jeden Patienten wurde der Anstieg der Molzahlen von Kreatinin und Harnstoff im Dialysat entsprechend den Gleichungen 6, 7 und 8 bestimmt und gegen die Zeit aufgetragen. Die durchgezogenen Kurven wurden nach Gleichung 17a errechnet.

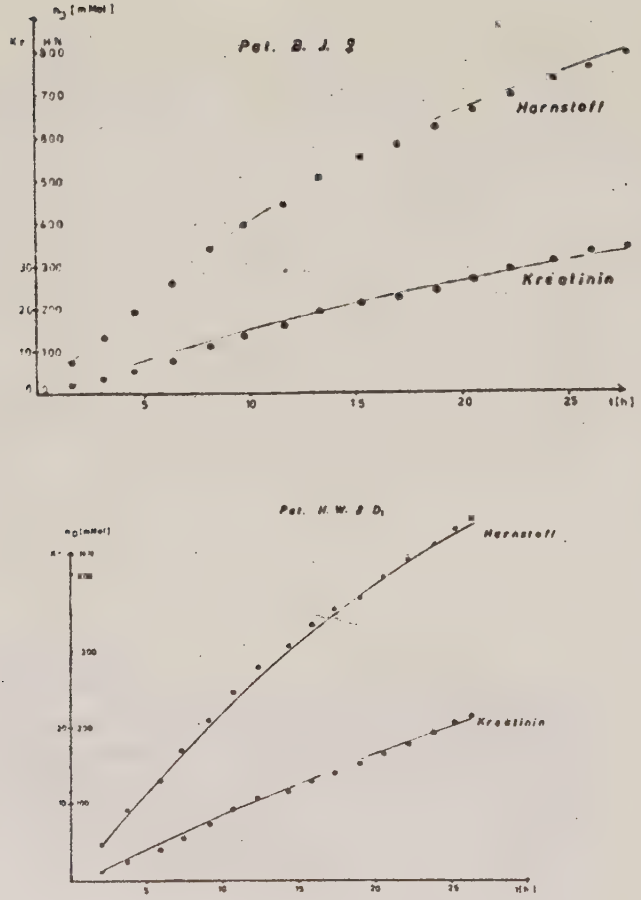
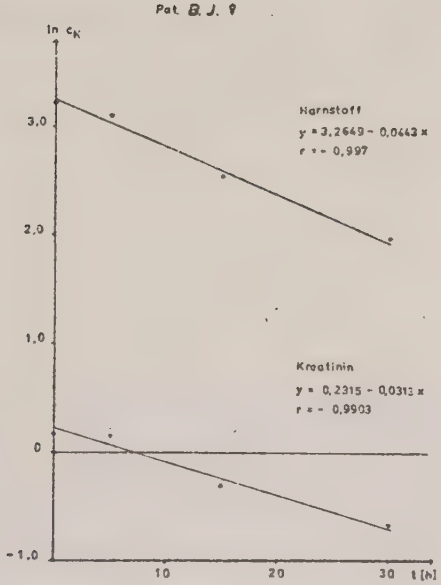


Abb. 7 Der Anstieg der Molzahlen von Kreatinin und Harnstoff im Dialysatpool in Abhängigkeit von der Dialysezeit t. Die Krümmungen der durchgezogenen Kurven entsprechen den Eliminationskonstanten, die mit Hilfe der Ausgleichsrechnung aus der Korrelation der Logarithmen der Permeationsgeschwindigkeit gegen die Dialysezeit erhalten wurden.

Die halblogarithmische Darstellung des Konzentrationsverlaufes von Harnstoff und Kreatinin im Serum zeigt, daß entsprechend Gleichung 15b die Konzentrationsabnahme proportional der jeweiligen Konzentration ist.



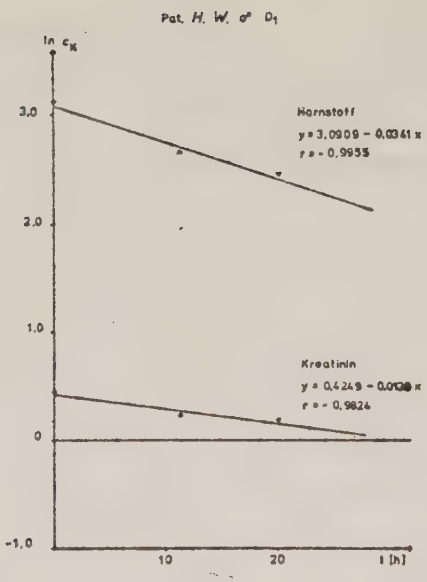


Abb. 8 Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin während der Dialyse in halblogarithmischer Darstellung. Die durchgezeichneten Geraden stellen die Regressionsgeraden dar. Die Steigungen entsprechen den Eliminationskonstanten.

Werden die Logarithmen der Serumkonzentrationen einer dialysablen Substanz gegen die entsprechende Entnahmezeit der Dialyse korreliert, so ergibt sich die Elimina-

tionskonstante k als Steigung der Regressionsgeraden. Nach NALIMOV (48) läßt sich für die Steigung der Regressionsgeraden die Standardabweichung berechnen (In Kapitel 7.1.5. ist ein Beispiel für die Berechnung wiedergegeben.). In Tabelle 5 sind die Eliminationskonstanten für Harnstoff und Kreatinin mit ihren zugehörigen Standardabweichungen und den Korrelationskoeffizienten für jede Dialyse wiedergegeben. Sämtliche Korrelationskoeffizienten liegen nahe bei 1 ($P < 0{,}1$; $3 \leq N \leq 5$).

Tabelle 5

Die nach Gleichung 15b ermittelten Eliminationskonstanten, deren Standarabweichungen und die Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden

Name		KREATININ			HARNSTOFF		
		k $[10^{-4} \times (h^{-1})]$	$\pm s_k$	r	k $[10^{-4} \times (h^{-1})]$	$\pm s_k$	r
L. O.		298	9,5	o,9995	341	45,9	o,991
W. K.H.	D_1	1o8	1o,7	o,9952	154	8,8	o,9979
	D_2	15o	23,7	o,9877	241	13,4	o,9985
Sch. K.		179	4,2	o,9998	32o	22,9	o,9973
F. A.		24o	1,54	1,ooo	396	2,33	o,9999
B. H.		119	34,3	o,961	263	6,o8	o,9997
Sch. O.		2o5	14,1	o,9977	2oo	52	o,9674
Sch. G.		1o5		1,oo	188	55,7	o,9587
R. J.		243	25,8	o,9944	379	6,97	o,9997
B. D.		224	29,5	o,9763	23o	12,5	o,9958
Z. R.		1o4	2o,2	o,98o1	219	3o,66	o,9894
B. J.	D_1	313	21,9	o,99o3	443	31,8	o,997
	D_2	3o4	48,3	o,9641	324	69	o,9786

Fortsetzung Tabelle 5

Name		KREATININ			HARNSTOFF		
		k $[10^{-4} \times (h^{-1})]$	$\pm s_k$	r	k $[10^{-4} \times (h^{-1})]$	$\pm s_k$	r
H.W.	D_1	138	26,3	0,9823	340	32,1	0,9955
	D_2	117	30,25	0,9709	241	44,4	0,9765
B.E.	D_1	218	32,8	0,9895	343	33,9	0,9955
	D_2	130	10,95	0,9983	202	77,4	0,9345
Sch.L.	D_1	178	47,1	0,9643	345	40,3	0,9929
	D_2	118	6,06	0,9985	233	29,7	0,9906

$P < 0,1$; $3 \leq N \leq 5$

Der Tabelle 6 sind die während den verschiedenen Peritonealdialysen aus dem Körper eliminierten Massen bzw. Molzahlen von Harnstoff und Kreatinin zu entnehmen. Sie wurden nach den Gleichungen 6, 7 und 8 aus dem Dialysat ermittelt.

Tabelle 6

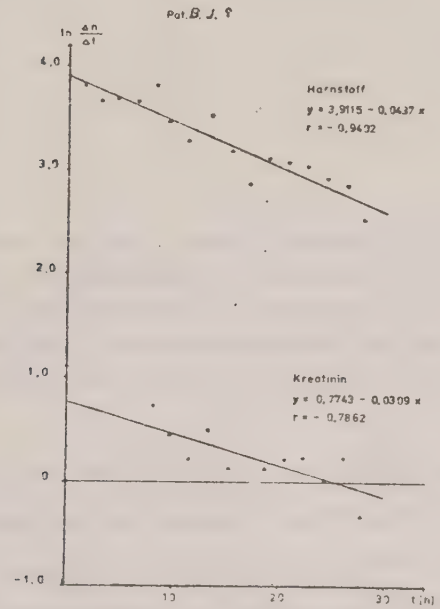
Gesamtmolzahl von Kreatinin und Harnstoff in dem Dialysat und Gesamtauslaufvolumen

Patient	Kreatinin		Harnstoff-N		Gesamtauslauf-volumen
	m_D (g)	n_D (mMol)	m_D (g)	n_D (mMol)	V_D (l)
L. O.	4,1	36,3	23,72	847	141,2
W. K.H. D_1	3,294	29,1	12,o3	43o	152,41
W. K.H. D_2	2,68	23,7	12,57	45o	133,57
Sch. K.	1,85	16,4	11,39	4o7	124,5
F. A.	2,21	19,6	9,o3	322	143
B. H.	1,86	16,5	11,86	423	115,6
Sch. O.	4,22	37,4	33,31	118o	126,63
Sch. G.	2,81	24,9	35,45	1265	154
R. J.	2,53	22,4	23,98	857	123,95
M. K.	3,85	34,1	3o,14	1o75	
B. D.	2,76	24,4	18,87	674	82,75
Z. R.	3,98	35,16	18,5	66o,9	13o,11
B. J. D_1	4,oo	35,4	22,2	795	132,o5
B. J. D_2	2,82	24,9	16,7	596,9	131,85

Fortsetzung Tabelle 6

Patient		Kreatinin		Harnstoff-N		Gesamtauslauf-volumen
		m_D (g)	n_D (mMol)	m_D (g)	n_D (mMol)	V_D
H. W.	D_1	2,48	21,9	13,5	481,7	119,2
H. W.	D_2	2,74	24,25	14,o	498,9	127,78
B. E.	D_1	2,23	19,76	1o,55	376,8	126,85
B. E.	D_2	1,82	16,1	11,8	42o,8	127,81
Sch. L.	D_1	2,38	21,o3	29,1	1o38,5	13o,35
Sch. L.	D_2	1,9	16,77	19,5	698	128,25
L. L.	..	3,87	34,19	42,2	15o7,7	117

Die Beziehung zwischen den Molzahlen im Dialysat und der Zeit ist durch die Gleichung 17a gegeben. Entsprechend Gleichung 17b, der differenzierten Form von Gleichung 17a, stellt ln dn/dt bzw. ln $\Delta n/\Delta t$ gegen die Zeit aufgetragen eine fallende Gerade dar. Die Geradengleichung wurde wieder mit Hilfe der Ausgleichs- und Näherungsrechnung bestimmt. Die folgenden Auftragungen sind nach Gleichung 17c zu erwarten.



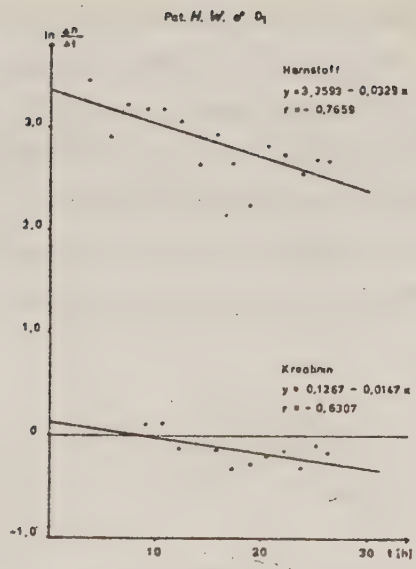


Abb. 9 Die halblogarithmische Darstellung der Permeationsgeschwindigkeiten von Harnstoff und Kreatinin gegen die Dialysezeit. Die durchgezogenen Geraden sind die Regressionsgeraden und deren Steigungen stellen die Eliminationskonstanten dar

Nach Gleichung 17c läßt sich die Eliminationskonstante k auch aus den Bestimmungen der Molzahlen in den einzelnen Dialysatvolumina berechnen. In Tabelle 7 sind die Eliminationskonstanten mit den zugehörigen Standardabweichungen

und die Korrelationskoeffizienten für die nach Gleichung 17c ermittelten Geraden zusammengestellt ($P < 0{,}1$; $6 \leq N \leq 15$)

Tabelle 7

Die nach Gleichung 17c ermittelten Eliminationskonstanten, deren Standardabweichungen und die Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden

Name		KREATININ			HARNSTOFF		
		k [x 10^{-4} x (h^{-1})]	$\pm s_k$	r	k [x 10^{-4} x (h^{-1})]	$\pm s_k$	r
L. O.		291	5o,3	o,9271	373	33,9	o,9721
W. K.H.	D_1				164	12o,8	o,515
	D_2	213	64	o,859	22o	77,4	o,8176
Sch. K.		186	92,1	o,983	578	118	o,943
F. A.		272	142,8	o,87o6	418	97,5	o,9445
B. H.					3oo	98,64	o,8661
Sch. O.		24o	17o,3	o,63o9	281	132	o,9o59
Sch. G.					254	66	o,9161
R. J.					339	197	o,6417
B. D.		454	66,7	o,9239	427	7o	o,9o85
Z. R.		11o	51	o,5319	3o8	6o,7	o,824
B. J.	D_1	3o9	8o, 4	o,7862	437	78,5	o,94o2
	D_2	421	81	o,8526	662	115,5	o,8672

Fortsetzung Tabelle 7

Name		KREATININ k [x 10^{-4} x (h^{-1})]	KREATININ $\pm s_k$	KREATININ r	HARNSTOFF k [x 10^{-4} x (h^{-1})]	HARNSTOFF $\pm s_k$	HARNSTOFF r
H. W.	D_1	147	62,3	o,63o7	329	78,5	o,7659
	D_2	143	55	o,6177	3o4	5o,6	o,8532
B. E.	D_1				339	58,6	o,8258
	D_2	161	45,2	o,7343	3o1	44,1	o,88o7
Sch. L.	D_1				324	57,3	o,8526
	D_2	136	48,7	o,6279	325	91	o,7186

$P < o,1$; $6 \leq N \leq 15$

Nach der Theorie sollten die Eliminationskonstanten, die aus den Konzentrationsbestimmungen im Serum ermittelt wurden, mit den aus dem Dialysat errechneten identisch sein. Der Vergleich zeigt jedoch Abweichungen. Mit Hilfe der Fehlerrechnung wurde der 1-s-Bereich ermittelt, in dem sich die Eliminationskonstanten bewegen. Tabelle 8 gibt das Ergebnis der Fehlerrechnung für die Eliminationskonstanten wieder. Der Vergleich der Intervalle für das Serum-k und das Dialysat-k zeigt, daß der 1-s-Bereih des Serum-k-Wertes innerhalb der 1-s-Grenzen des Dialysat-k-Wertes liegt, ein Beweis dafür, daß die kinetische Theorie der Peritonealdialyse - innerhalb der Meßgenauigkeit - das Eliminationsverhalten der untersuchten Substanzen beschreibt.

Tabelle 8a

Die 1-s-Grenzen der Eliminationskonstanten k von Kreatinin jeweils nach den Gleichungen 15b und 17c bestimmt $[k]=[(h^{-1}) \times 10^{-4}]$

Name		nach Gl. 15b			nach Gl. 17c		
		$k - s_k$	k	$k + s_k$	$k - s_k$	k	$k + s_k$
L. O.		288,5	298	307,5	240,7	291	341,3
W. K.H.	D_1	97,3	108	118,7			
	D_2	126,3	150	173,7	149	213	277
Sch. K.		175,8	179	183,2	94	186	278
F. A.		238,5	240	241,5	129,2	272	414,8
B. H.		84,7	119	153,3			
Sch. O.		191	205	219	69,7	240	410,3
Sch. G.		105					
R. J.		217,2	243	268,8			
B. D.		194,5	224	253,3	387,3	454	520,7
Z. R.		83,8	104	126,2	59	110	161
B. J.	D_1	291,1	313	334,9	228,6	309	389,4
	D_2	155,7	304	352,3	340	421	502
H. W.	D_1	111,7	138	164,3	84,7	147	209,3
	D_2	86,7	117	147,3	88	143	198

Fortsetzung Tabelle 8a

Name		nach Gl. 15b			nach Gl. 17c		
		$k - s_k$	k	$k + s_k$	$k - s_k$	k	$k + s_k$
B. E.	D_1	185,2	218	25o,8			
	D_2	119	13o	141	115,8	161	2o6,2
Sch. L.	D_1	131	178	225			
	D_2	112	118	124	87	136	185

Tabelle 8b

Die 1-s-Grenzen der Eliminationskonstanten k von Harnstoff jeweils nach den Gleichungen 15b und 17c bestimmt $[k]=(h^{-1}) \times 10^{-4}$]

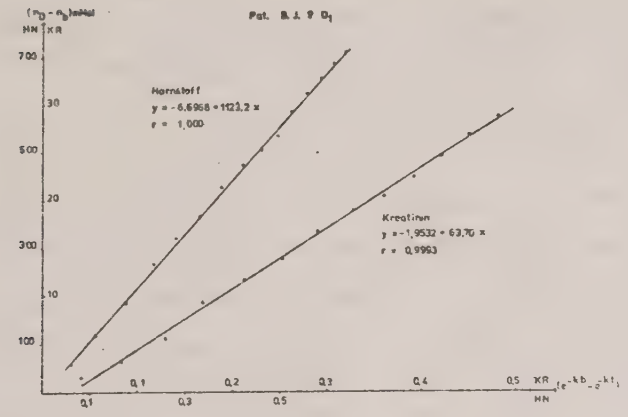
Name		nach Gl. 15b			nach Gl. 17c		
		$k - s_k$	k	$k + s_k$	$k - s_k$	k	$k + s_k$
L. C.		295	341	387	339,1	373	4o6,9
W. K.H.	D_1	145	154	163	43,2	164	284,8
	D_2	227,6	241	254,4	142,6	22o	297,4
Sch. K.		297	32o	343	46o	578	696
F. A.		393,7	396	398,3	32o,5	418	515,5
B. H.		257	263	269	2o1,4	3oo	398,6
Sch. O.		148	2oo	252	149	281	413
Sch. G.		132	188	244	188	254	32o
R. J.		372	379	386	142	339	536
B. D.		217,5	23o	242,5	357	427	497
Z. R.		185	219	25o	247	3o8	369
B. J.	D_1	411,2	443	474,8	395	437	479
	D_2	255	324	393	547	662	777

Fortsetzung Tabelle 8b

Name		nach Gl. 15b			nach Gl. 17c		
		$k - s_k$	k	$k + s_k$	$k - s_k$	k	$k + s_k$
H. W.	D_1	3o7,9	34o	372,1	25o,5	329	4o7,5
	D_2	196,6	241	285,4	257	3o4	355
B. E.	D_1	3o9	343	377	28o	339	398
	D_2	124,6	2o2	279,4	257	3oi	345
Sch. L.	D_1	3o4,7	345	385,3	267	324	381
	D_2	2o3	233	263	234	325	416

4.2.4. Die Ermittlung der Gesamtmolzahl von Harnstoff und Kreatinin im Verteilungsraum des Körpers zu Beginn der Dialyse

Die graphische Darstellung der modifizierten Gleichung 17a ergibt eine Gerade durch den Nullpunkt, deren Steigung die Gesamtmolzahl einer dialysablen Substanz zu Beginn der Dialyse ist. Die Geradengleichung wurde als Regressionsgerade ermittelt, Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,99 und 1,00. Abbildung 10 zeigt eine typische Auftragung.



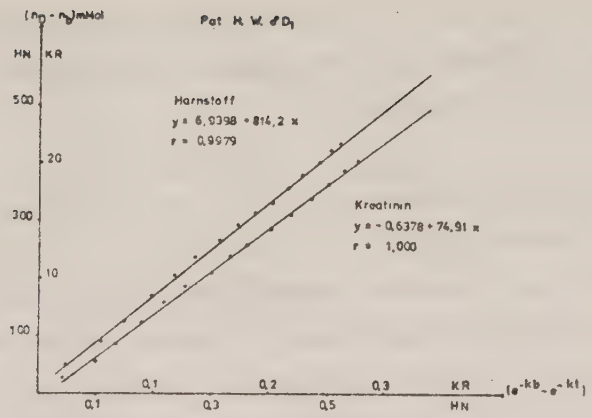


Abb. 10 Graphische Darstellung nach Gleichung 17a. Die Steigungen der Regressionsgeraden stellen die Gesamtmolzahlen von Harnstoff und Kreatinin im Körper zu Beginn der Dialyse dar.

Die Gesamtmolzahl von Harnstoff und Kreatinin im Körper zu Beginn der Dialyse läßt sich aber auch mit Hilfe von Gleichung 17c ermitteln (Ein Beispiel der Berechnung ist in Kapitel 7.1.6. aufgeführt.). Tabelle 9 gibt das Ergebnis der Auswertung nach den Gleichungen 17a und 17c wieder.

Tabelle 9

Gesamtmolzahl von Kreatinin und Harnstoff im Körper zu Beginn der Dialyse und die nach Gleichung 9e ermittelten Anfangskonzentrationen dieser Substanzen im Serum

Patient		KREATININ			HARNSTOFF		
		c_K^o (mmol/l)	n.Gl. 17a (mmol)	n.Gl. 17c (mmol)	c_K^o (mmol/l)	n.Gl. 17a (mmol)	n.Gl. 17c (mmol)
L. O.		1,845	55,2	56,9	41,o	1o92	12oo
W. K.H.	D_1	1,94	1o4		25,2	11o9	97o
	D_2	1,45	61	52,5	26,1	874	974
Sch. K.		1,37	37,7	46,7	34,3	5o9	585
F. A.		1,o8	43,5	31,7	21,75	49o	488
B. H.		1,635	6o,6		3o,4	812	762
Sch. O.		1,7	93,8	82,5	46,65	2452	186o
Sch. G.		1,3o5	8o,4		54,1	241o	266o
R. J.		1,326	47,4		38,6	1o73	138o
B. D.		1,375	6o,1	41,8	32,65	1644	118o
Z. R.		1,565	157	141,3	24,7	15oo	12o6
B. J.	D_1	1,26	63,7	71,85	26,15	1123	1147
	D_2	1,55	48,2	39,42	4o,7	843	7o6,4

Fortsetzung Tabelle 9

Patient		KREATININ c_K^o (mmol/l)	KREATININ n.Gl. 17a (mmol)	KREATININ n.Gl. 17c (mmol)	HARNSTOFF c_K^o (mmol/l)	HARNSTOFF n.Gl. 17a (mmol)	HARNSTOFF n.Gl. 17c (mmol)
H. W.	D_1	1,53	74,9	77,2	22	814	875
	D_2	1,625	89,5	1o1	22	984	917
B. E.	D_1	1,17	49,3		19,4	676	724
	D_2	1,3o5	56,3	46,6	19,7	995	797
Sch. L.	D_1	2,oo	56,4		4o,3	1668	1512
	D_2	1,56	52,5	46,93	34,6	1222	1156

Die Abweichung der Werte der n_K^o, je nach den Gleichungen 17a und 17c ermittelt, hat ihre Ursache in der Differenz der Eliminationskonstanten, nach den Gleichungen 15b und 17c errechnet. Übereinstimmende Werte der Eliminationskonstanten ergeben auch eine gute Koinzidenz der Werte der n_K^o.

Die Gerade, die durch die Gleichung 17a beschrieben wird, sollte durch den Nullpunkt gehen. Die Geradengleichung wurde als Regressionsgerade - die nicht an das Postulat des Geradenursprunges in (O/O) geknüpft ist - bestimmt, deren Steigung den Wert für n_K^o repräsentiert. Auch daher lassen sich die Abweichungen der Werte für n_K^o, je nach den Gleichungen 17a oder 17c ermittelt, rationalisieren.

4.2.5. Die Ermittlung des dialysablen Volumens

Aus der Gesamtmolzahl einer eliminierten Substanz, die im Dialysat gefunden wurden (Tabelle 6) und mit Hilfe eines im Verlauf mehrerer dialysefreier Intervalle gemittelten Konzentrationsanstieges (ß) dieser Substanz läßt sich nach Gleichung 5b für die einzelnen Dialysen der dialysable Raum im Körper ausrechnen ($(V_K)1$ in den Tabellen 1o). Entsprechend Gleichung 5c vergrößert sich der Betrag für das

dialysable Volumen, sobald die Produktion (ß) nicht berücksichtigt wird ($(V_K)_2$ in Tab. 1oa). Der Betrag des mittleren Volumens von $(V_K)_2$ liegt für Kreatinin um 19 %, für Harnstoff um 24 % höher als der des mittleren Volumens für $(V_K)_1$.

Die Berechnung des dialysablen Raumes V_K^o zu Beginn der Dialyse nach Gleichung 5d stellt eine obere Grenze dieses Volumens dar, da bei der Berechnung der Gesamtmolzahl (n_K^o) im Körper, je nach den Gleichungen 17a und 17c, die Produktion dialysabler Serumbestandteile vernachlässigt wurde. Als Serumkonzentration zu Beginn der Dialyse wurde der Schnittpunkt der Regressionsgeraden nach Gleichung 15b mit der Ordinate (c_K^o) genommen. In Tabelle 1oa und 1ob werden die dialysablen Volumina für Harnstoff und Kreatinin und deren Prozentanteile am Körpergewicht angeführt. Darunter wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der einzelnen Parameter zusammengestellt. Wie aus den Tabellen 1oa und 1ob zu ersehen ist, entspricht das mittlere dialysable Volumen in Prozentanteilen des Körpergewichtes ausgedrückt in etwa dem TBW.

Tabelle $10a_1$

Das dialysable Volumen für Harnstoff errechnet nach Gleichung 5b $(V_K)_1$ bzw. 5c $(V_K)_2$ und dessen Prozentanteil am Körpergewicht

Name		ß (mMol/lh)	Δc (mMol/l)	Δc + ßt	$(V_K)_1$ (l)	% KG (%)	$(V_K)_2$ (l)	% KG (%)
L. O.		o,135	3o,5	35,9	23,6	43,7	27,8	51,5
W. K.H.	D_1	o,114	1o,5	14,5	29,6	45	41	62,2
	D_2	o,114	13,5	16,92	26,6	41,3	33,3	61,8
Sch. K.		o,132	21,2	25,16	16,2	32,1	19,2	38,1
F. A.		o,o98	14,4	17,34	18,6	41,8	22,4	5o,4
Sch. O.		o,121	21	24,63	48,4	58,3	56,7	68,3
R. J.		o,157	26,2	3o,91	27,8	46,7	32,8	55
B. D.		o,113	12,6	15	45		53,5	
B. J.	D_1	o,137	19,5	23,75	33,6	64,8	4o,8	78,8
	D_2	o,137	23,2	26,77	22,3	43	25,7	49,7

Fortsetzung Tabelle 10a$_1$

Name		ß (mMol/lh)	Δ c (mMol/l)	Δc + ßt (mMol/l)	$(V_K)_1$ (l)	% KG (%)	$(V_K)_2$ (l)	% KG (%)
W. H.	D_1	o,1o3	13,o	15,7	3o,8	52	37,1	62,5
	D_2	o,1o3	1o,5	13,28	37,5	6o	47,5	76,2
B. E.	D_1	o,118	1o,o5	13,o	29	5o,5	37	64,5
	D_2	o,118	7,82	11,18	37,6	65,2	54	93,7

$\bar{ß}$	o,122	$\bar{V}_K$	29,55		36,56		
$\pm s_ß$	o,o168	% KG		49,57		61,75	
VK	13,8	$\pm s_V$	8,68		11,51		
		$\pm s_{KG}$		1o,o4		14,87	
		VK_V	29,6		31,5		
		VK_{KG}		2o,2		24,1	

Tabelle $10a_2$

Das dialysable Volumen für Kreatinin errechnet nach Gleichung 5b $(V_K)_1$ bzw. 5c $(V_K)_2$ und dessen Prozentanteil am Körpergewicht

Name		ß (mMol/lh)	Δc (mMol/l)	Δc + ßt (mMol/l)	$(V_K)_1$ (l)	% KG (%)	$(V_K)_2$ (l)	% KG (%)
L. O.		o,oo415	1,285	1,451	25	46,3	28,2	52,2
W. K.H.	D_1	o,oo379	o,613	o,745	39,2	59,4	47,6	72,2
	D_2	o,oo379	o,525	o,639	37,1	57,6	45,1	7o
Sch. K.		o,oo337	o,568	o,669	24,5	48,6	28,8	57,2
F.A.		o,oo345	o,553	o,6565	29,8	67	35,4	79,5
Sch. A.		o,oo334	o,782	o,882	42,5	51,2	47,8	57,7
R. J.		o,oo413	o,687	o,811	27,6	46,4	32,6	54,8
B. D.		o,oo183	o,52	o,559	43,6		47	
B. J.	D_1	o,oo59o	o,782	o,965	36,6	7o,5	45,2	87,2
	D_2	o,oo59o	o,847	1,ooo	24,9	48	29,4	56,8

Fortsetzung Tabelle $10a_2$

Name		ß (mMol/lh)	Δc (mMol/l)	Δc + ßt (mMol/l)	$(V_K)_1$ (l)	% KG (%)	$(V_K)_2$ (l)	% KG (%)
H. W.	D_1	0,00338	0,466	0,555	39,5	66,5	47	79,2
	D_2	0,00338	0,44	0,5315	44,8	72	55,2	88,6
B. E.	D_1	0,00394	0,434	0,5225	37,8	66	45,5	79,5
	D_2	0,00394	0,363	0,475	33,9	58,8	44,4	77
$\bar{ß}$		0,00404		$\overline{V_K}$	34,1		40,94	
$\pm s_ß$		0,00088		$\overline{\%\ KG}$		58,3		70,14
VK(%)		21,74		$\pm s_V$	7		8,86	
				$\pm s_{KG}$		9,47		12,9
				VK_V(%)	20,5		21,65	
				VK_{KG}(%)		16,2		18,4

Tabelle 10b

Das dialysable Volumen, errechnet nach Gleichung 5d und dessen Prozentanteil am Körpergewicht

Name		KREATININ				HARNSTOFF			
		$(V_K)_3$	% KG	$(V_K)_4$	% KG	$(V_K)_3$	% KG	$(V_K)_4$	% KG
L. O.		3o,o	55,6	3o,9	57,2	26,6	49,3	29,3	54,2
W. K.H.	D_1	53,5	81,2			44	66,6	38,6	58,5
	D_2	42	65,2	36,2	56,2	33,5	52	37,4	58
Sch. K.		27,5	54,5	34	67,3	14,9	29,6	17,o	33,7
F. A.		4o,3	9o,8	29,3	66	22,6	51	22,5	5o,5
B. H.		37	59,6			26,7	43	25,1	4o,5
Sch. O.		55	66,3			52,5	63,2	39,9	48
Sch. G.		61,5				44,6	86,5	49,3	96
R. J.		35,8	6o			27,8	46,7	35,8	6o
B. D.		43,7				5o,5		36,2	
Z. R.		1oo				6o,8	91	48,8	73
B. J.	D_1	5o,5	97,5	57		43	83	43,8	84,6
	D_2	31	59,5	25,4	49	2o,7	4o	17,4	33,5

Fortsetzung Tabelle 1ob

Name		KREATININ				HARNSTOFF			
		$(V_K)_3$	% KG	$(V_K)_4$	% KG	$(V_K)_3$	% KG	$(V_K)_4$	% KG
H. W.	D_1	49	82,5	5o,4	85	37	62,5	39,7	66,8
	D_2	55	88,3	62,1	99,7	44,8	72	41,6	66,8
B. E.	D_1	42	73			34,8	6o,5	37,4	65,1
	D_2	43	74,5	35,7	62	5o,5	87,5	4o,4	7o
Sch. L.	D_1	28,2	52			41,4	76,5	37,5	69,2
	D_2	33,6	61,7	3o,1	55,3	35,3	64,7	33,7	61,8
$\overline{\%\ KG}$		42,66	73			34,8	58,76	33,9	57,67
$\pm$ s		9,6	14,18			11,82	16,4	9,26	14,2
VK		22,5	19,42			34	27,9	27,3	24,6

β : Mittelwert der Konzentrationszunahmen während der dialysefreien Intervalle von Harnstoff bzw. Kreatinin im Intravasalraum pro Stunde

Δc : der Konzentrationsunterschied im Serum zwischen der Konzentration von Harnstoff bzw. Kreatinin zu Beginn und der Konzentration direkt nach Ende der Dialyse

$(V_K)_1 = V_K$: das dialysable Volumen wurde nach Gleichung 5 b bestimmt. Die Produktion einer dialysablen Substanz während der Dialyse ist berücksichtigt

$(V_K)_2 = V_K^+$: Das dialysable Volumen wurde nach Gleichung 5c berechnet. Die Produktion einer dialysablen Substanz wähend der Dialyse ist nicht berücksichtigt. Dadurch vergrößert sich der Betrag des mittleren dialysablen Volumens für Kreatinin um 19 % und für Harnstoff um 24 %.

$(V_K)_{3;4} = V_K^o$: zur Berechnung der dialysablen Volumina wurden die Gesamtmolzahlen zu Beginn der Dialyse, errechnet je nach den Gleichungen 17a $(V_K)_3$ und 17c $(V_K)_4$ benutzt.

% KG : Prozentanteil des dialysablen Volumens am Körpergewicht. Diese Größe gestattet den Vergleich mit dem TBW dessen Betrag normalerweise das o,6-fache des Körpergewichtes eines Menschen ist (62).

4.2.6. Die peritoneale Clearance

Nach Gleichung 9b, der modifizierten Clearance-Formel nach VAN SLYKE, wurde die peritoneale Clearance für Harnstoff und Kreatinin für die einzelnen Dialyseabschnitte je einer Dialyse errechnet ($(C_p)_3$ in Tab. 11). Die aus einer Dialyse erhaltenen Werte wurden gemittelt und die Standardabweichung s_C gebildet.

Die peritoneale Clearance wurde außerdem nach Gleichung 17 als Produkt der Eliminationskonstanten (k) und des dialysablen Volumens (V_K) errechnet. Im ersten FAll setzt sich das Produkt $(C_p)_1$ in Tabelle 11 aus dem Serum-k-Wert, errechnet nach Gleichung 15b und dem korrespondierenden $(V_K)_3$ aus Tabelle 10b zusammen, im zweiten Fall aus dem Dialysat-k-Wert, erhalten nach Gleichung 17c und dem korrespondierenden $(V_K)_4$ aus Tabelle 10b $(C_p)_2$.

Das Ergebnis der Rechnung ist zum Vergleich in Tabelle 11 wiedergegeben. Die Mittelwerte der peritonealen Clearance mit ihren Standardabweichungen und den Variationskoeffizienten sind am Ende der Tabelle angeführt. Wie aus der Tabelle 11 zu ersehen ist, stimmen die Werte der peritonealen Clearance, die nach Gleichung 9b errechnet wurden, gut mit den nach Gleichung 17 ermittelten überein. Die

durchschnittliche peritoneale Clearance beträgt bei einer mittleren Perfusionsgeschwindigkeit von 75 ± 6,1 (ml/min.) für Kreatinin 13 (ml/min.) und für Harnstoff 18,5 (ml/min.).

Tabelle 11

Vergleich der Werte der peritonealen Clearance nach der kinetischen Theorie und nach VAN SLYKE (C_p: (ml/min.))

Name		Peritoneale Clearance des KREATININS n. Gl. 17 $(C_p)_1$	$(C_p)_2$	n. Gl. 9b $(C_p)_3$	$\pm s_C$	Peritoneale Clearance des HARNSTOFFS n. Gl. 17 $(C_p)_1$	$(C_p)_2$	n. Gl. 9b $(C_p)_3$	$\pm s_C$
L.O.		14,9	15,o	15,3	2,38	15,1	18,2	16,9	1,9
W.K.H.	D_1	9,46		9,4	2,86	11,3	1o,5	12,3	2,73
	D_2	1o,5	12,8	11,7	1,57	13,45	13,7	14,6	2,o9
Sch.K.		8,2	1o,5	9,o	1,7	8,o	16,3	11,5	3,o7
F.A.		16,1	13,3	15,1	4,o7	14,9	15,7	16,6	3,79
B.H.		7,35		6,86	1,14	11,7	12,5	11,8	1,87
Sch.O.		18,8	19,3	17,6	4,73	17,5	18,7	19,o	3,62
Sch.G.		1o,7		11,2	4,o9	14,o	21,o	17,4	3,83
R.J.		14,5		12,3	2,27	17,6	2o,2	23,5	7,o2
B.D.		16,3	23,o	18,6	3,o4	19,4	25,6	21,7	3,28
Z.R.		17,3	16,5	16,9	2,1	22,2	25,o	23,6	3,54
B.J.	D_1	26,4	29,4	25,6	7,14	31,8	31,8	32,3	4,22
	D_2	15,7	17,8	16,1	2,63	11,2	19,2	14,7	5,85

Fortsetzung Tabelle 11

Name		Peritoneale Clearance des KREATININS n. Gl. 17 $(C_p)_1$	$(C_p)_2$	n. Gl. 9b $(C_p)_3$	$\pm s_C$	Peritoneale Clearance des HARNSTOFFS n. Gl. 17 $(C_p)_1$	$(C_p)_2$	n. Gl. 9b $(C_p)_3$	$\pm s_C$
H.W.	D_1	11,3	12,3	11,3	1,96	21,o	21,7	22,3	4,o6
	D_2	1o,7	14,7	1o,8	1,67	18,o	21,o	19,8	2,95
B.E.	D_1	15,3		14,4	2,38	19,9	21,2	2o,3	3,17
	D_2	9,3	9,6	8,4	1,68	17,o	2o,3	16,3	2,97
Sch.L.	D_1	8,35		7,96	4,11	23,8	2o,3	26,5	7,78
	D_2	6,6	6,9	7,2	o,78	13,8	18,3	15,5	3,o2
$\bar{C}_p$		13,o4		12,93		16,93	19,61	18,77	
$\pm$ s		5,o		4,76		5,47	4,85	5,36	
VK (%)		38,3		36,8		32,3	24,7	28,5	

$(C_p)_{1;2}$: die Parameter V_K und k zur Errechnung der peritonealen Clearance entsprechen den nach den Gleichungen 15b, mod. 17a und 5d gefundenen Werten.

$(C_p)_3$: Mittelwert und Standardabweichung der peritonealen Clearance einer Dialyse. Die Einzelwerte der peritonealen Clearance wurden nach Gleichung 6c errechnet.

4.2.7. Die Bestimmung des Transportparameters

Die Transportparameter für Harnstoff und Kreatinin wurden nach Gleichung 18d errechnet. Sie korrespondieren mit den entsprechenden Werten der peritonealen Clearance in Tabelle 11. In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Rechnung zusammengefaßt. Die Mittelwerte der Transportparameter für Harnstoff und Kreatinin und deren Standardabweichungen und Variationskoeffizienten wurden wieder am Ende der Tabelle angeführt. Die hier gefundenen Werte der mittleren Transportparameter betragen für Harnstoff rund 25 (ml/min.) und für Kreatinin rund 16 (ml/min.).

Tabelle 12

Transportparameter T (ml/min.)

Name		KREATININ $(T)_1$	KREATININ $(T)_2$	KREATININ $(T)_3$	HARNSTOFF $(T)_1$	HARNSTOFF $(T)_2$	HARNSTOFF $(T)_3$
L. O.		19,6	19,8	2o,4	2o,o	25,8	23,3
W. K.H.	D_1	11,1		1o,8	13,35	12,3	14,8
	D_2	12,3	15,5	13,9	16,5	16,8	18,2
Sch. K.		9,25	12,3	1o,3	9,o	21,2	12,5
F. A.		2o,o	15,8	18,5	18,2	19,4	2o,8
B. H.		8,2		7,6	14,o	15,2	14,2
Sch. O.		25,3	26,2	23,2	23,o	25,1	25,7
Sch. G.		12,4		13,1	17,1	28,8	22,5
R. J.		18,35		15,o	23,6	28,5	35,6
B. D.		21,5	34,9	25,6	27,2	41,3	32,o
Z. R.		21,7	2o,4	21,o	29,9	35,2	32,5
B. J.	D_1	41,8	5o,o	39,9	57,3	57,3	59,c
	D_2	19,5	22,8	2o,1	13,o	25,2	17,9

Fortsetzung Tabelle 12

Name		KREATININ $(T)_1$	$(T)_2$	$(T)_3$	HARNSTOFF $(T)_1$	$(T)_2$	$(T)_3$
H. W.	D_1	13,2	14,6	13,2	28,9	3o,3	31,4
	D_2	12,4	18,1	12,5	23,4	28,7	26,5
B. E.	D_1	18,6		17,3	25,8	27,9	26,5
	D_2	1o,55	1o,95	9,45	21,8	27,6	2o,6
Sch. L.	D_1	9,5		9,o	35,9	28,5	42,5
	D_2	7,2	7,6	7,95	16,85	24,o	19,4
$\bar{T}$		16,44		16,25	22,88	27,32	26,1
$\pm s_T$		8,1		7,8	1o,7	9,9	11,2
VK (%)		49,5		48,2	46,8	36,4	42,8

$(T)_{1;2;3}$: die Werte für die Transportparameter korrespondieren mit den Werten der peritonealen Clearance aus Tabelle 11 und den Durchflußgeschwindigkeiten nach Tabelle 2

4.2.8. Die Verifizierung der funktionalen Beziehung zwischen peritonealer Clearance, Perfusionsgeschwindigkeit und Transportparameter anhand experimenteller Daten anderer Autoren

Da die Abhängigkeit der peritonealen Clearance von der Durchflußgeschwindigkeit (a) in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde, wurden zur Überprüfung der Gleichung 18i entsprechende Untersuchungen von BOEN (10, 11), GROSS (25) und SCHUMACHER (60) herangezogen. Die Geradengleichungen wurden entsprechend Gleichung 18i mit Hilfe der Ausgleichs- und Näherungsrechnung bestimmt und die Ergebnisse der Rechnung in der Tabelle 13 wiedergegeben. Die Werte der peritonealen Clearance sind Mittelwerte für je einen bestimmten Wert der Perfusionsgeschwindigkeit.

Tabelle 13

Das Ergebnis der Auswertung nach Gleichung 18i

Autor		Gleichung der Regressionsgeraden	r	T (ml/min.)	N	
GROSS	HN 37°C	y = o,o325 + 1,4119 x	o,9714	3o,7	9	P < o,ool
(25)	HN 2o°C	y = o,o452 + 1,68 x	o,9915	22,1	4	P < o,oo5
	HN APDM	y = o,o173 + 2,2 x	o,8375	57,5	6	P < o,o25
BOEN	HN	y = o,o171 + o,9485 x	o,9977	57,8	16	P < o,ool
(1o, 11)	KR	y = o,o319 + 1,5o23 x	o,9663	31,3	14	P < o,ool
SCHUMACHER (6o)	HN	y = o,287 o o,5186 x	o,8281	35,o	13	P < o,ool

HN: Harnstoff, KR: Kreatinin, APDM: Automatic peritonealdialysismachine,

N : Anzahl der Kurvenpunkte

Aufgrund der Reziprokauftragung beeinflussen Wertepaare der Durchflußgeschwindigkeit und peritonealen Clearance niedriger Beträge die Steigung der durch Gleichung 18i beschriebenen Gerade in größerem Maße als Wertepaare mittlerer und hoher Beträge. Die Daten der Autoren sprechen aber dafür, daß gerade in dem Teil der durch Gleichung 18a beschriebenen Kurve, der niedrige Werte der Durchflußgeschwindigkeit und peritonealen Clearance repräsentiert, die Fehlermöglichkeiten größer sind. Da die Gerade nach Gleichung 18i wieder als Regressionsgerade bestimmt wurde, ergaben sich für die Steigung von 1 abweichende Werte. Weitgehende Übereinstimmung der Geradensteigung mit 1 kann als Maß für die Präzision der experimentellen Daten und als Hinweis für die Richtigkeit der hergeleiteten Theorie aufgefaßt werden, ebenso wie die gute Korrelation.

Die nach den Daten von GROSS (25) ermittelten Transportparameter für Harnstoff liegen innerhalb des 1-s-Bereiches des hier gefundenen mittleren Wertes. Die Ergebnisse von SCHUMACHER (6o) sind offensichtlich mit größeren Fehlern behaftet, die die schlechtere Korrelation bei der Berechnung der Regressionsgeraden nach Gleichung 18i und die große Abweichung der Geradensteigung von 1 bedingen. Die Übertragung des umfangreichsten Datenmaterials von

BOEN (1o, 11) in den Plot nach Gleichung 18i ergibt eine sehr gute Korrelation und für Harnstoff eine Übereinstimmung der Geradensteigung mit 1. Trotzdem sind mit Sicherheit die beiden Wertepaare für die höchsten Durchflußgeschwindigkeiten der BOEN'schen Kurven für Harnstoff und Kreatinin, die entsprechend Gleichung 18a die Abhängigkeit der peritonealen Clearance von der Durchflußgeschwindigkeit beschreiben, Artefakte. Die Forderung eines Maximums der peritonealen Clearance ist nicht vertretbar, da mit steigender Perfusionsgeschwindigkeit (a) die Konzentration dialysabler Serumbestandteile in der Bauchhöhle gegen Null strebt und nach dem ersten Diffusionsgesetz der Massentransport zunimmt, die peritoneale Clearance demnach größer wird und einen endlichen Grenzwert approximiert. Dieser Grenzwert wird durch den Transportparameter repräsentiert.
Abbildung 11 zeigt eine typische Auftragung nach Gleichung 18i.

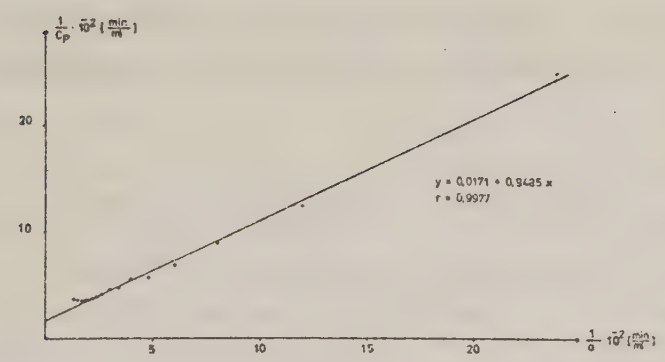


Abb. 11 Auftragung der experimentellen Daten von BOEN (1o) für Harnstoff entsprechend Gleichung 18i. Der Ordinatenabschnitt stellt den Reziprokwert des Transportparameters dar.

Für die hier gefundenen Werte der mittleren Transportparameter für Harnstoff und Kreatinin wurde analog Gleichung 5c die peritoneale Clearance in Abhängigkeit von der Perfusionsgeschwindigkeit errechnet. Zur Prüfung des Steigungsverhaltens der durch die Gleichung 18a beschriebenen Funktion wurden ebenfalls die entsprechenden Werte der ersten Ableitung dieser Funktion errechnet. In Abbildung 12 sind die Kurvenverläufe sowohl der peritonealen Clearance als auch deren erster Ableitung als Funktion der Perfusionsgeschwindigkeit bei konstantem Transportparameter

dargestellt. Die der Abbildung zugrundeliegenden Wertepaare sind in Tabelle III in Kapitel 7.2. wiedergegeben.

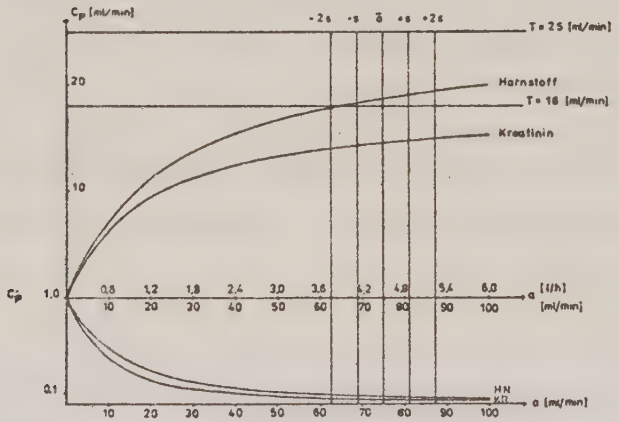


Abb. 12 Die funktionale Beziehung zwischen der peritonealen Clearance und der Durchflußgeschwindigkeit bei konstantem Transportparameter, je für Harnstoff und Kreatinin.

Die untere Kurve stellt das Steigungsverhalten, repräsentiert durch die erste Ableitung der durch Gleichung 18a beschriebenen Funktion in Abhängigkeit von der Durchflußgeschwindigkeit dar. In die Abbildung wurden ebenfalls der hier gefundene Mittelwert der Durchflußgeschwindigkeit und dessen Standardabweichung nach beiden Seiten eingezeichnet.

Aus der Darstellung ist zu ersehen, daß innerhalb der 2-s-Grenzen der Durchflußgeschwindigkeit zwischen 3,8 und 5,2 (l/h) die Steigung der Funktion nahezu linear fällt und einen zahlenmäßig sehr geringen Betrag gegenüber der Steigung im Anfangsteil der Kurve hat. Dies bedeutet, daß mit Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit über 4,5 (l/h) keine wesentliche Steigerung der Effektivität mehr zu erreichen ist und der Massentransport hauptsächlich von den Eigenschaften der trennenden Schichten des Peritoneums und der Kapillarwand und ihrem Verhalten während der Peritonealdialyse - charakterisiert durch den Transportparameter - abhängt.

4.2.9. Steigerung der Wirksamkeit der Peritonealdialyse

Wie aus Tabelle 14 deutlich wird, ist eine Verbesserung der Transportleistung, eine Erhöhung der peritonealen Clearance, durch eine Optimierung des Transportparameters effektiver als durch Erhöhung der Perfusionsgeschwindigkeit. Bei der hier angewandten Technik lagen 98,6 % der normalverteilten Werte der Durchflußgeschwindigkeit verschiedener Dialysen zwischen 6o und 9o (ml/min.) entsprechend 3,6 und 5,4 (l/h). Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels des KOLMOGOROFF-SMIRNOW-Testes (4o) ($P < o,o5$; $N = 19$).

Über die Verteilungsfunktion der Transportparameter kann wegen der wesentlich größeren Varianz noch keine Aussage gemacht werden.

Tabelle 14

Die peritoneale Clearance in Abhängigkeit von dem Transportparameter T und der Durchflußgeschwindigkeit a.

C_p, T und a: (ml/min.)

a \ T	15	2o	25	3o	35	4o	45	5o	55	6o
6o	12	15	17,7	2o	22,1	24	25,7	27,2	28,7	3o
75	12,5	15,7	18,7	21,4	23,8	26,1	28,1	3o,o	31,7	33,3
9o	12,8	16,3	19,5	22,5	25,2	27,7	3o	32,2	34,1	36

Wie sich durch eine einfache Rechnung nachprüfen läßt, ist die eliminierte Molzahl von Harnstoff (T = 25 (ml/min.)) nach 3o Stunden Dialysedauer und 4o Liter dialysablem Volumen des Patienten für eine Clearance von 17,8 (ml/min.), entsprechend dem Funktionswert bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 3,8 (l/h), 95 % des Betrages bei einer Clearance von 19,4 (ml/min.), entsprechend dem Funktionswert bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 5,2 (l/h). Für Kreatinin (T = 18 (ml/min.)) beträgt der entsprechende Wert 95,5 %. (Die Rechnung ist in Kapitel 7.1.7. wiedergegeben.)
Dies verdeutlicht nochmals, daß bei einer Steigerung der Durchflußgeschwindigkeit von 3,8 um 37 % auf 5,2 (l/h) durchschnittlich nur rund 5 % Harnstoff oder Kreatinin mehr eliminiert werden können.

5. DISKUSSION

5.1. Die Kompartimente

Erstmals mit dieser Arbeit wurde ein abgeschlossenes Gleichungssystem zur Beschreibung der physiko-chemischen Vorgänge während der Peritonealdialyse hergeleitet. Ähnliche Modelle für die Haemodialyse wurden schon früher aufgestellt (3, 12, 18, 23, 36, 51). An dieser Stelle soll jedoch nur das BELL'sche Modell näher diskutiert werden (3). EELL geht von der Annahme eines Drei-Kompartiment-Modelles aus. Das erste Kompartiment ist durch den Intrazellulärraum (ICF), das zweite durch den Extrazellulärraum (ECF) und das dritte - nach der hier angewandten Terminologie - durch das Kompartiment des Dialysators gegeben. Folgende, für die Elimination während einer Dialyse charakteristischen Größen wurden errechnet: der Massentransportparameter zwischen ICF und ECF (K), die Clearance des Dialysators (C_d), die Produktionsrate (G) und das Verteilungsvolumen einer dialysablen Substanz im Körper (V) (Es wurde angenommen, daß 7o % des TBW sich auf die intrazelluläre Flüssigkeit und 3o % auf Interstitium und Intravasalraum aufteilen.). Den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß für Harnstoff der intrakorporale Transportparameter durchschnittlich 6,7mal so groß ist wie die Clearance des Dialysators. Der in der vorliegenden Arbeit

ermittelte Wert der mittleren peritonealen Clearance für Harnstoff war 18,5 (ml/min.) = 1,1 (l/h). Der Quotient intrakorporaler Transportparameter durch peritoneale Clearance beträgt hier etwa 27 : 1. Dies bedeutet: der Konzentrationsausgleich zwischen ICF und ECF ist sehr viel schneller als zwischen ECF und Spüllösung. Eine Folge davon ist, daß der Konzentrationsgradient zwischen ICF und ECF nach der Dialyse und demzufolge der Rebound-Effekt bei der Peritonealdialyse kleiner ist als bei der Haemodialyse, und daß das dialysierte Volumen annähernd gleich dem TBW ist wie auch gezeigt werden konnte.

Da die Permeabilitätseigenschaften der Cuprophanmembran eines extrakorporalen Haemodialysators durch die Dialyse nicht beeinflußbar sind, ist die Clearance des Dialysators somit nur noch von dem Zeitvolumen des Blutes und der Perfusionsgeschwindigkeit der Spüllösung abhängig. Die Konstanz dieser Parameter zu gewährleisten und demzufolge die kinetischen Vorgänge während der Haemodialyse zeitlich sehr genau zu erfassen, ist sehr viel einfacher als es dies bei der Peritonealdialyse ist, da schon während einer einzelnen Dialyse der komplizierte Aufbau der trennenden Schichten und ihr Verhalten während der Peritonealdialyse eine Variabilität der Transportkonstanten bedingen. Diese noch zu diskutierende Variabilität hat zur Folge, daß

selbst bei größtmöglicher Genauigkeit die Erfaßbarkeit einer Konzentrationsverschiebung zwischen ICF und ECF während der Peritonealdialyse innerhalb der durch die - physiologisch erklärbare - Varianz der Transportkonstanten bedingten Grenzen liegen dürfte.

Der nachweislich geringere Rebound-Effekt gegenüber der Haemodialyse und die Variabilität der den Massentransport über das Peritoneum charakterisierenden Konstanten rechtfertigen die Annahme eines Zwei-Kompartiment-Modelles der Peritonealdialyse.

5.2. Die Permeationsdeterminanten

Die hier hergeleitete Kinetik beschreibt phänomenologisch die Permeation über alle Schichten des Peritoneums einschließlich der Kapillaren. Die Permeationsmechanismen durch die einzelnen Gewebsabschnitte wurden nicht untersucht. Nach Untersuchungen von NAGEL und KUSCHINSKY (42, 47) ist aber nur das Kapillarendothel für den selektiven Stofftransport verantwortlich. Die hergeleitete Kinetik beschreibt Transportvorgänge entsprechend dem ersten Diffusionsgesetz; sie ist nicht gültig für mögliche aktive Transportvorgänge (49, 52).

In der komplexen Größe T, dem Transportparameter, sind die permeable Oberfläche der peritonealen Kapillaren, die Dicke der kapillären Basalmembran sowie die Diffusionskoeffizienten für verschiedene Stoffe enthalten. Die Dicke und die permeable Oberfläche der kapillären Basalmembran hängen ihrerseits von dem Einfluß gefäßwirksamer Substanzen und dem Tonus der Kapillaren ab (2, 19, 22). Der Transportparameter T stellt für eine Substanz die maximale Transportkapazität des peritonealen Kapillarendothels dar.

5.3. Ursachen für die Varianz der Transportkonstanten

5.3.1. Technische Fehlermöglichkeiten

Eine Fehlermöglichkeit technischer Art, die bei der Berechnung der Eliminationskonstanten (k) aus den Molzahlen der einzelnen Dialyseabschnitte nach Gleichung 17c zu größeren Schwankungsbreiten nach beiden Seiten des erwarteten Wertes führen kann, ist durch eine ungenügende Durchmischung vor der Probeentnahme der auslaufenden Dialysatflüssigkeit gegeben (Gegen Ende eines Auslaufes ist die Konzentration einer dialysablen Substanz in der Spüllösung größer als zu Beginn des Auslaufes (Vergleiche auch Kapitel 3.2.)).

Aufgrund der initialen Operation ist der Anfangszeitpunkt der Dialyse (bei der hier angewandten Technik) nicht genau faßbar (Kapitel 3.2.).

Wie durch Tabelle 2 verdeutlicht wurde ist das - durch die Technik bedingte - diskontinuierliche Zeitvolumen der Spüllösung sehr gut durch eine Gerade approximierbar und folglich die Annahme einer konstanten Durchflußgeschwindigkeit gerechtfertigt. In Wirklichkeit unterliegt die Perfusionsgeschwindigkeit aber auch Schwankungen, die sich in der Varianz bei der Berechnung der Eliminationskonstanten und der peritonealen Clearance aus den einzelnen Dialyseabschnitten bemerkbar machen.

5.3.2. Physiologisch erklärbare Ursachen für die Varianz der Transportparameter

Letztlich ist es aber nicht möglich, durch die Technik bedingte Ungenauigkeiten von der biologischen Variabilität, die das Verhalten der permeablen Schichten während der Peritonealdialyse wiederspiegelt, zu trennen. Im Wesentlichen sind zwei Faktoren für die Variabilität des Transportparameters während der Dialyse möglich:

1. Der Tonus der Gefäße, vor allem der Kapillaren (22, 25, 41, 68), der durch folgende Effekte während der Peritonealdialyse beeinflußbar ist:
   a) Durch die Temperatur der Spüllösung (25). GROSS fand, daß bei der gleichen Durchflußgeschwindigkeit (a) der Spüllösung die peritoneale Clearance bei einer Temperatur der Spüllösung von 37°C 35 % höher lag als bei einer Temperatur von nur 20°C. Verantwortlich für diesen Effekt ist die Vasodilatation (25), die ebenso wie auch eine Vasokonstriktion
   b) exogen durch gefäßwirksame Pharmaka (22, 41, 68) und
   c) endogen durch Hormone und nerval verursacht werden kann (1).

2. Eine gute Durchmischung der Spüllösung in der Bauchhöhle bezweckt durch die Erzeugung von turbulenten Strömungen den permanenten Abriß der an dem Peritoneum anhaftenden Lösungsschichten dialysierter Partikel.So könnte vielleicht durch pharmakologisch oder mechanisch ausgelöste Steigerung der Darmperistaltik auch die Transportleistung bei der Peritonealdialyse verbessert werden wie PRIMA im Tierversuch zum Beispiel für Physostigmin zeigen konnte (54).

Die Varianz in erster Linie des Transportparameters ist Ausdruck vieler Einzeleffekte, die nicht mehr eindeutig voneinander getrennt werden können.

5.4. Ultrafiltration und Produktion während der Peritonealdialyse

In dieser Arbeit wurden keine differenzierten Wasserbilanzuntersuchungen zur Kinetik der Ultrafiltration gemacht. Die Gesamtwasserbilanz einer Dialyse war immer positiv und betrug durchschnittlich 7,3 $\pm$ 1,6 l (VK: 28 %). Die einzelnen Werte sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Die mittlere Diskrepanz von 4,5 kg zwischen der Flüssigkeitsbilanz und der Gewichtsabnahme während der Peritonealdialyse ist dadurch zu erklären, daß den Patienten während der Dialyse exogen Flüssigkeit zugeführt wird.

Während der Peritonealdialyse nimmt das dialysable Volumen (V_K) aufgrund der Ultrafiltration ab, was sich in einem Gewichtsverlust von etwa 5 % des Körpergewichtes äußert. In den dialysefreien Intervallen vergrößert sich das dialysable Volumen wieder aufgrund der eingeschränkten Nierenfunktion für die Ausscheidung von Wasser. Das dialysable Volumen ist also zeitlichen Schwankungen unter-

worfen, weshalb es korrekt ist, Angaben über die Größe des dialysablen Volumens mit Angaben über den Zeitpunkt der Bestimmung - bezogen auf dialysefreie Intervalle und Dialyse - zu verknüpfen. Die Gleichungen von BELL et al. (3) und BOEN (1o, 11) zur Bestimmung des dialysablen Volumens sind identisch mit der hier hergeleiteten Gleichung 5b; diese berücksichtigt keine zeitlichen Schwankungen, das dialysable Volumen wird als konstant angenommen. Gleichung 5b ist deshalb nur eine Näherungsformel zur Errechnung eines mittleren dialysablen Volumens während der Dialyse, welches dem Betrag nach kleiner ist als das dialysable Volumen, das entsprechend Gleichung 5d als Quotient der Molzahl einer dialysablen Substanz im Körper zu Beginn der Dialyse durch die Serumanfangskonzentration dieser Substanz errechnet wurde und somit das dialysable Volumen zu Beginn der Dialyse darstellt.

Die hier gefundenen Ergebnisse weisen auf eine weitgehende Übereinstimmung des dialysablen Volumens mit dem TBW hin. Es ist das Ziel weiterer Arbeiten, die Beziehung zwischen dem dialysablen Volumen und dem Gesamtkörperwasser weiter aufzuklären und den Einfluß des Verhaltens des Gesamtkörperwassers während der Peritonealdialyse auf die Elimination dialysabler Serumbestandteile zu untersuchen.

Die Produktion dialysabler Serumbestandteile erwies sich hier in erster Annäherung als in den meisten Fällen vernachlässigbar, da sie in dem 2-s-Bereich der Bestimmungsmethode liegt (Kapitel 3.4.3.2. und 4.2.2.), es muß aber auch da Ziel weiterer Arbeiten sein, anhand genauer Stickstoffbilanzuntersuchungen den Einfluß der Produktion dialysabler Serumbestandteile während der Dialyse auf die Elimination aufzuklären.

5.5. Eliminationskonstante, peritoneale Clearance und Transportparameter und ihre funktionale Beziehung Die Grenzen der Aussagekraft eines vereinfachten Modelles

Die Eliminationskonstante (k), nach Gleichung 15b aus Konzentrationsbestimmungen im Serum ermittelt, ist ihrem Betrag nach zu klein, da die Produktion einer dialysablen Substanz unter Dialysebedingungen nicht berücksichtigt wurde, dieser Effekt aber die Konzentration im Serum in gegenläufiger Richtung zur Dialyse beeinflußt.

Die Bestimmung der Eliminationskonstanten (k) aus den Logarithmen $\Delta n_D/\Delta t$ nach Gleichung 17c ergeben durchschnittlich etwas höhere Werte der Eliminationskonstanten.

Die höheren Werte der Dialysat-Konstanten und die teils erheblich voneinander abweichenden Werte der n_K°, je nach den Gleichungen 17a oder 17c bestimmt, werden durch die Erhöhung der Molzahl Δn_D und somit der Permeationsgeschwindigkeit $\Delta n_D/\Delta t$ in den einzelnen Dialyseabschnitten, bedingt durch den Einfluß der Produktion, - entsprechend den Gleichungen 11 und 4a - und der Ultrafiltration, - entsprechend Gleichung 17c -, verständlich. Mit dem ultrafiltrierten Wasseranteil wird ein entsprechender Anteil dialysabler Mole isosmotisch vom Intravasalraum abgetrennt und vergrößert Δn_D. Ebenso wird nach Gleichung 4a bei Nichtberücksichtigung der Produktion $\Delta n_D/\Delta t$ um den Term β^* vergrößert.

Die Ursache für die Diskrepanz zwischen Serum-k-Wert und Dialysat-k-Wert (und den weiteren, nach den entsprechenden Gleichungen abgeleiteten Größen (n_K°; V_K°)) liegt also darin, daß sich zwar Ultrafiltration und Produktion einer dialysablen Substanz während der Dialyse de facto bemerkbar machen, aber in dem vereinfachten Modell rechnerisch unberücksichtigt bleiben.

In den meisten Fällen liegt die Eliminationskonstante, nach Gleichung 15b errechnet, innerhalb des 1-s-Intervalls der nach Gleichung 17c errechneten, was die Anwendbarkeit der vereinfachten Kinetik berechtigt.

Die peritoneale Clearance stellt sich einerseits als Produkt von Eliminationskonstante (k) und Verteilungsraum einer dialysablen Substanz (V_K) dar und hat somit die Bedeutung einer vom Verteilungsraum unabhängigen Eliminationskonstanten. Die auf diese Weise nach Gleichung 17 errechneten Werte sind mit Fehlern behaftet, da - wie oben dargestellt - in den Gleichungen 15b, 17a und 17c Produktion und Ultrafiltration rechnerisch nicht berücksichtigt werden.

Die peritoneale Clearance ist aber auch in Analogie zu der nach VAN SLYKE angegebenen Formel (Gleichung 9a) für jeden Dialyseabschnitt errechenbar. Der Mittelwert entspricht - innerhalb der Fehlergrenzen - dem tatsächlichen Wert der peritonealen Clearance bei einer vorgegebenen, konstanten Perfusionsgeschwindigkeit, da Produktion und Ultrafiltration entsprechend Gleichung 9b nicht in die Berechnung eingehen, ohne daß sie jedoch vernachlässigt worden wären. Die formale Konstanz der peritonealen Clearance läßt sich anhand der Kombination der Gleichungen 3, 3a, 9, 9b und 10a nachvollziehen. Dies wird auch durch die Ergebnisse - dargestellt in Tabelle 11 - gestützt, die zeigen, daß der entsprechend Gleichung 9b gemittelte Wert der peritonealen Clearance für eine Dialyse meist zwischen den Werten liegt, die nach Gleichung 17 als Produkt von Eliminationskonstante und Verteilungsraum errechnet wurden.

Die funktionale Beziehung zwischen der peritonealen Clearance, der Durchflußgeschwindigkeit und dem Transportparameter wird durch die Gleichung 18a beschrieben; der Transportparameter stellt die Asymptote dieser hyperbolischen Funktion dar und hat demnach die Bedeutung einer virtuellen, vom Verteilungsraum und der Durchflußgeschwindigkeit unabhängigen Eliminationskonstanten. Wie in Kapitel 3.4.4. gezeigt wurde ist die Gleichung 18a sowohl für die Kinetik mit als auch ohne Berücksichtigung der Ultrafiltration und der Produktion gültig.

Der in dieser Arbeit gefundene Mittelwert des Transportparameters für Harnstoff stimmt sehr gut mit dem Wert nach den Ergebnissen von GROSS (25) überein (Tab. 13). Die Werte der mittleren Transportparameter für Harnstoff und Kreatinin nach den Ergebnissen von BOEN (1o, 11), SCHUMACHER (6o) und nach den von GROSS (25) angegebenen bei Benutzung einer automatischen Peritonealdialysemaschine liegen deutlich höher. Die Umfänge der untersuchten Stichproben sind zahlenmäßig noch zu gering, um eine Aussage über Verteilungsfunktion und Mittelwert der Transportparameter für Harnstoff und Kreatinin zuzulassen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurde ein Gleichungssystem zur Beschreibung der physiko-chemischen Vorgänge während der Peritonealdialyse hergeleitet. Nach dem ersten Diffusionsgesetz herrscht immer zwischen der Eliminationsgeschwindigkeit (dn_K/dt) und der zum Zeitpunkt (t) der Dialyse vorhandenen Molzahl ($n_K(t)$) im dialysablen Raum ($V_K(t)$) eine lineare Beziehung. Wenn das dialysable Volumen als konstant angenommen wird, können Konzentrationsbestimmungen im Serum zu verschiedenen Zeitpunkten der Dialyse zur Überprüfung dieser Forderung herangezogen werden; die Logarithmen der Serumkonzentrationen gegen die Zeit korreliert sollten eine Gerade ergeben. Die Steigung dieser Geraden ist die Eliminationskonstante (k). Die hier ermittelten Korrelationskoeffizienten bestätigen die Richtigkeit der Forderung (Kapitel 4.2.3. Tab. 5).

Weiter wurde gezeigt, daß die peritoneale Clearance (C_p) das Produkt aus der Eliminationskonstanten (k) und dem dialysablen Raum (V_K) darstellt.

Das dialysable Volumen oszilliert zeitabhängig; während der Dialyse nimmt es mit der Ultrafiltrationsrate als geschwindigkeitscharakterisierender Konstante ab und steigt

in den dialysefreien Intervallen wieder an. Diese Schwankungen wurden hier nicht berücksichtigt. Der Prozentanteil des dialysablen Volumens am Körpergewicht ist dem des Gesamtkörperwassers gleich.

Die Produktion dialysabler Serumbestandteile während der Dialyse wurde bei den Rechnungen vernachlässigt, da sie die Präzisionsgrenzen der Bestimmungsmethoden in den meisten Fällen nicht überschritt.

Die peritoneale Clearance (C_p) ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren (1o, 11, 15, 25, 6o) bei konstanter Durchflußgeschwindigkeit (a) innerhalb einer physiologisch erklärbaren Schwankungsbreite im Verlauf einer Dialyse konstant.

Die funktionale Beziehung zwischen der peritonealen Clearance und der Durchflußgeschwindigkeit wird mathematisch durch eine Hyperbel beschrieben, deren Asymptote der Transportparameter ist. Diese virtuelle Größe, der Transportparameter, stellt somit die maximale Transportkapazität der permeablen Fläche der peritonealen Kapillaren dar. Der Transportparameter hat die Dimension einer Geschwindigkeit.

Jede Änderung exogener und endogener physikalischer, physio-

logisch-chemischer und bioelektrischer Einflüsse auf die peritonealen Kapillaren bewirkt durch Veränderung der Fläche und Dicke der morphologischen Strukturen eine veränderte Permeationsgeschwindigkeit dialysabler Partikel, wodurch die Varianz des Transportparameters verständlich wird.

Diese Arbeit umfaßt eine mathematische Beschreibung der Kinetik der Peritonealdialyse; entsprechende Arbeiten zur Haemodialyse liegen vor.

7. ANHANG

7.1. Mathematischer Anhang

7.1.1. Graphisches Integral der Abbildung 1

Zu berechnen ist das mittlere Volumen $\bar{V}_A$ in der Bauchhöhle. Es ist identisch mit der Seite des Rechteckes, dessen Fläche gleich der Fläche, begrenzt durch die Sägezahnkurve, die die zeitliche Abhängigkeit des Volumens in der Bauchhöhle beschreibt, und durch den Abszissenabschnitt ist. Die Grundseite dieses Rechteckes, der Abszissenabschnitt, stellt das Zeitintervall vom Anfang eines großen Einlaufes bis zum Ende eines großen Auslaufes dar. Die durch Sägezahnkurve und Abszissenabschnitt begrenzte Fläche läßt sich in eine Trapez und ein Dreieck überführen:

$$F = 1{,}44/2 \cdot (99 + 76) + 76/2 \cdot 0{,}6$$
$$= 148{,}8 \quad (l \cdot min)$$

Die gesuchte Rechteckseite, das mittlere Volumen in der Bauchhöhle, ist somit:

$$\bar{V}_A = F / t_A = 148{,}8 / 99 = \underline{1{,}5 \quad (l)}$$

t_A : Zeitintervall, vom Anfang des großen Einlaufes bis zum Ende des großen Auslaufes.

7.1.2. Integration der Gleichung 1od

Die Gleichung:

$$\frac{dn_K}{dt} + \frac{k'}{V_K(t)} n_K(t) = \beta^* \qquad \text{(Gl. 1od)},$$

wobei $V_K(t) = V_K^{\circ} (1 - \alpha t)$ nur von der Zeit t abhängt, stellt eine lineare Differentialgleichung 1ter Ordnung vom Typ:

$$\frac{dy}{dx} + X_1 y = X_2 \quad \text{dar.} \qquad \text{(Gl. I)}$$

Mit Hilfe des integrierenden Faktors φ läßt sich die Gleichung lösen (28). Es gilt:

$$X_1 \varphi = \frac{d\varphi}{dx} \quad \text{daraus folgt:}$$

$$\varphi = e^{\int X_1 dx} \qquad \text{(Gl. II)}$$

und zusammenfassend:

$$y\, e^{\int X_1 dx} = X_2 \int e^{\int X_1 dx}\, dx + C \qquad \text{(Gl. III)}$$

Setzungen:

$$dy/dx = dn/dt$$

$$y = n_K(t)$$

$$X_1 = \frac{k'}{V_K(t)} \qquad X_2 = \beta^*$$

$$\varphi = e^{\int k'/V_K(t)\, dt} \qquad \text{(Gl. IIa)}$$

$$\int \frac{k'}{V_K^{\circ}(1 - \alpha t)}\, dt = - \frac{k'}{V_K^{\circ} \alpha} \ln (1 - \alpha t) \qquad \text{(Gl. IIb)}$$

Da gilt: $e^{b \ln a} = (e^{\ln a})^b$

und: $e^{\ln a} = a$ ergibt sich:

$$\varphi = (1 - \alpha t)^{-k'/V_K^{\circ}\alpha} \qquad \text{(Gl. IIc)}$$

Die Gleichungen IIb und IIc in Gleichung III eingesetzt ergeben:

$$n_K(t)\ (1 - \alpha t)^{-k'/V_K^{\circ}\alpha} - n_K^{\circ}$$

$$= \beta^* \int_0^t (1 - \alpha t)^{-k'/V_K^{\circ}\alpha}\, dt \qquad \text{(Gl. IIIa)}$$

Die Integration des rechten Gliedes liefert:

$$- \frac{\beta^* \, V_K^{\,o} \, \alpha}{\alpha (V_K^{\,o} \alpha - k')} \; (1 - \alpha t)^{1 \, - \, k'/V_K^{\,o}\alpha} \; \Big|_0^t$$

Nach Umstellung der Gleichung IIIa und Division durch:

$(1 - \alpha t)^{-k'/V_K^{\,o}\alpha}$ folgt:

$$n_K(t) = n_K^{\,o} \; (1 - \alpha t)^{k'/V_K^{\,o}\alpha} - \frac{\beta^* \, V_K^{\,o}}{V_K^{\,o}\alpha - k'} \; ((1 - \alpha t)^{1 \, - \, k'/V_K^{\,o}\alpha + k'/V_K^{\,o}\alpha} - (1 - \alpha t)^{k'/V_K^{\,o}\alpha}) \qquad \text{(Gl. IIIb)}$$

$$n_K(t) = n_K^{\,o} \; (1 - \alpha t)^{k'/V_K^{\,o}\alpha} - \frac{\beta^* \, V_K^{\,o}}{V_K^{\,o}\alpha - k'} \; ((1 - \alpha t) - (1 - \alpha t)^{k'/V_K^{\,o}\alpha}) \qquad \text{(Gl. IIIc)}$$

7.1.3. Reihendarstellung von ln (1 - αt)

$$\ln (1 - \alpha t) = -\alpha t - \frac{(\alpha t)^2}{2} - \frac{(\alpha t)^3}{3} - \frac{(\alpha t)^4}{4} - \ldots \qquad \text{(Gl. IV)}$$

7.1.4. Beweis der in Kapitel 3.4.4. aufgestellten Behauptung

Die Steigung der durch Gleichung 18i beschriebenen Geraden muß 1 sein, da gilt:

$$\tan \gamma = \Delta y / \Delta x \qquad \text{(Gl. V)}$$

$$\Delta y = 1/T + 1/a_1 - 1/T - 1/a_2$$

$$= 1/a_1 - 1/a_2$$

$$\Delta x = 1/a_1 - 1/a_2$$

$$\Delta y/\Delta x = 1$$

was zu beweisen war.

7.1.5. Beispiel für die Berechnung der Standardabweichung der Steigung der Regressionsgeraden

Nach NALIMOV (48) lautet die Formel zur Berechnung der Standardabweichung der Steigung der Regressionsgeraden:

$$s_b^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m} (Y_i - Y_i)^2}{(m-2) \sum_{1}^{m} (x - \bar{x})^2} \qquad \text{(Gl. VI)}$$

Beispiel für die Berechnung:

In dem gewählten Beispiel wurde der Logarithmus naturalis der Serumkonzentrationen von Harnstoff gegen die Zeit korreliert:

(Pat. L. O.):

Y_i	$\hat{=}$	$\ln c_K(t)$	
Y_i	$\hat{=}$	$\ln c_K(t)^*$	dem errechneten Wert auf der Regressionsgeraden
x	$\hat{=}$	t	
$\bar{x}$	$\hat{=}$	$\bar{t}$	dem Mittelwert der Zeit
s_b	$\hat{=}$	s_K	der Standardabweichung der Eliminationskonstanten
m	$\hat{=}$	3	Anzahl der Meßpunkte

$$k \;\hat{=}\; 0{,}0341$$

$$r = 0{,}991$$

Die zur Rechnung benötigten Werte:

$$\sum_{i=1}^{m} (y_i - Y_i)^2 = 0{,}00157 + 0{,}00632 + 0{,}00159 = 0{,}00948$$

$$\sum_{1}^{m} (x - \bar{x})^2 = 225 + 0 + 225 = 450$$

$$s_b^2 = 0{,}00948/450 = 21{,}1 \cdot 10^{-6}$$

$$s_b = \pm\, 4{,}59 \cdot 10^{-3}$$

Die Grenzen der Eliminationskonstanten sind somit:

$$0{,}0295 < 0{,}0341 < 0{,}0387$$

7.1.6. Berechnung der Gesamtmolzahl einer dialysablen Substanz im Körper zum Zeitpunkt t = 0 der Dialyse

Beispiel: Harnstoff, Pat. B. J. f, D_1

$$\ln \Delta n/\Delta t = \ln (k\, n_K^{\circ}) - k\, t \qquad \text{(Gl. 17c)}$$

Gleichung der Regressionsgeraden aus den Daten der Analysenergebnissen:

$y = 3{,}9115 - 0{,}0437\, x \quad (r = -0{,}9402)$

$Y = \ln \Delta n/\Delta t;\ \ln (k\, n_K^{\circ}) = 3{,}9115;\ k = 0{,}0437;$

$t = x$

$\ln n_K^{\circ} = 3{,}9115 - \ln k \qquad \ln k = -3{,}13$

$\ln n_K^{\circ} = 3{,}9115 + 3{,}13 = 7{,}0415 \qquad n_K^{\circ} = 1148 \text{ (mmol)}$

7.1.7. Effektivitätsberechnung am Beispiel des Harnstoffs

Der mittlere Transportparameter für Harnstoff betrug: T = 25 (ml/min). Die Dialysezeit betrage t = 3o (h), das dialysable Volumen V_K = 4o (l), die Produktionsrate β^* = 4 (mMol/h), die Gesamtmolzahl von Harnstoff im dialysablen Raum zu Beginn der Dialyse n_K° = 12oo mMol.

Für die Durchflußgeschwindigkeit von a = 3,8 (l/h) hat die peritoneale Clearance den Wert:

$$C_{p1} = 17{,}8 \text{ (ml/min)} = 1{,}065 \text{ (l/h)}$$

und für a = 5,2 (l/h): C_{p2} = 19,4 ml/min) = 1,165 (l/h).

Mit: $k = C_p/V_K$ (Gl. 17)

und: $n_D(t) = n_K^o + \beta^* t - n_K(t)$ (Gl. 3)

bzw.: $n_D(t) = n_K^o - n_K(t)$ (Gl. 4)

gilt:

$$\frac{n_{D1}}{n_{D2}} = \frac{n_K^o - n_K^o(e^{-k_1 t}) + \beta^* t}{n_K^o - n_K^o(e^{-k_2 t}) + \beta^* t} \qquad \text{(Gl. VII)}$$

Durch n_K^o dividiert ergibt sich:

$$\frac{n_{D1}}{n_{D2}} = \frac{1 - e^{-k_1 t} + \beta^* t/n_K^o}{1 - e^{-k_2 t} + \beta^* t/n_K^o} \qquad \text{(Gl. VII/2)}$$

Einsetzen der Werte liefert:

$$\frac{n_{D1}}{n_{D2}} = \frac{1 - e^{-0{,}8} + 0{,}1}{1 - e^{-0{,}875} + 0{,}1} = \frac{1 - 0{,}449 + 0{,}1}{1 - 0{,}416 + 0{,}1}$$

Ohne Berücksichtigung der Produktion ergibt sich:

$$n_{D1}/n_{D2} = \underline{0{,}945}$$ und mit Berücksichtigung:

$$n_{D1}/n_{D2} = \underline{0{,}953}$$

Bei Berücksichtigung der Produktion ist die Effektivitätssteigerung nach Erhöhung der Durchflußgeschwindigkeit geringer als ohne Berücksichtigung.

7.2. Tabellen

Tabelle I

Ergebnisse der Präzisionsbestimmungen für Kreatinin und Harnstoff
(Doppelbestimmungen) c = [mmol/l]

KREATININ				HARNSTOFF	
Präz. d. Serie		Präz. von Tag zu Tag		Präz. d. Serie	
o,746	o,721	o,711	o,711	34,2	32,3
o,738	o,728	o,7oo	o,7o8	36,2	3o,4
o,718	o,726	o,711	o,7o4	33,8	3o,8
o,718	o,746	o,7o8	o,73o	34,2	31
o,7o8	o,721	o,7o8	o,726	27,8	33,4
o,726	o,74o	o,711	o,717	28,8	28,4
o,74o	o,726	o,7o8	o,726	23,5	3o,8
o,74o	o,726	o,7o8	o,694	3o,2	29,5
o,74o	o,746			31,1	27,8
				29,3	33
$\bar{x}$	o,732		o,7113		3o,9
$\pm s_x$	o,o14		o,o1oo		2,14
VK (%)	1,92		1,4		6,9

Tabelle II

Wertetabelle zu Abbildung 5

$k = 0{,}03\ (h^{-1})$; $\beta = 0{,}1$ (mmol/h l); VK = 7 %

t	$c_K(t)$ (mmol/l)	± s (mmol/l)	± 2s (mmol/l)	$c_K(t)$ (mmol/l)	± s (mmol/l)	± 2s (mmol/l)
o	4o	2,8	5,6	4o	2,8	5,6
1o	29,6	2,o7	4,14	3o,46	2,15	4,3
2o	22	1,54	3,o8	23,5	1,64	3,28
3o	16,3	1,14	2,28	18,27	1,28	2,56
4o	12	o,84	1,68	14,33	1,o	2,o
5o	8,9	o,625	1,25	11,5	o,8	1,6
7o	4,9	o,34	o,68	7,82	o,55	1,1
1oo	2,o	o,14	o,28	5,17	o,36	o,72

Tabelle III

Wertetabelle zu Abbildung 12

a		KREATININ T = 18 (ml/min)		HARNSTOFF T = 25 (ml/min)	
(l/h)	(ml/min)	C_p (ml/min)	C_p'	C_p (ml/min)	C_p'
o	o	o	1	o	1
o,6	1o	7,15	o,51	6,4	o,415
1,2	2o	11,15	o,31	9,5	o,225
1,8	3o	13,65	o,2o7	11,25	o,141
2,4	4o	15,4	o,148	12,4	o,o97
3,o	5o	16,65	o,111	13,25	o,o7
3,6	6o	17,6	o,o87	13,85	o,o533
4,2	7o	18,4	o,o69	14,3	o,o42
4,8	8o	19,o	o,o57	14,7	o,o34
5,4	9o	19,6	o,o47	15,o	o,o28
6,o	1oo	2o,o	o,o4	15,3	o,o233

Die bei der Herleitung der kinetischen Gleichungen verwendeten Symbole und ihre Bedeutung

c : molare Konzentration einer dialysablen Substanz (mmol/l)

n : Zahl der Mole einer dialysablen Substanz (mmol)

V : Kompartimentvolumen (l)

t : die Zeit vom Beginn t = 0 der Peritonealdialyse (h)

dc : Konzentrationsgradient zu verschiedenen Zeitpunkten der Dialyse in einem der Kompartimente (mmol/l)

dn : differentielle Veränderung der Molzahl während der Peritonealdialyse (mmol)

dt : differentielle Zunahme der Zeit von t = 0 bis zum Ende der Dialyse (h) bzw. (min)

dV : differentielle Veränderung des Kompartimentvolumens während der Dialyse (l)

a : Perfusionsgeschwindigkeit (l/h) bzw. (ml/min)

T : Transportparameter (l/h) bzw.(ml/min)

C_p : peritoneale Clearance (l/h) bzw. (ml/min)

k : Eliminationskonstante (h^{-1})

k' : vom dialysablen Volumen unabhängige Eliminationskonstante (l/h) bzw.(ml/min)

b : Zeitpunkt, an dem die erste Dialysatprobe entnommen wurde (h)

n_b : Zahl der Mole in der ersten Dialysatprobe (mmol)

V_b : Volumen der ersten Dialysatprobe (l)

α : Ultrafiltrationsrate (h^{-1})

ß : Konzentrationszunahme einer dialysablen Substanz pro Zeiteinheit im Intravasalraum (mmol/l h)

ß* : Produktionsrate einer dialysablen Substanz (mmol/h)

Subindizes:

K : Körper

A : Bauchhöhle

D : Dialysatpool

o : Zeitpunkt t = O der Peritonealdialyse

o* : theoretisch zu erwartender Wert zum Zeitpunkt t = O der Dialyse

' : erste Ableitung einer Funktion

'' zweite Ableitung einer Funktion

(t) : Zeitabhängigkeit eines Parameters

Symbole aus der Statistik:

N : Anzahl der Stichprobenwerte

s : Standardabweichung

VK : Variationskoeffizient (%)

r : Korrelationskoeffizient

P : Signifikanzschranke

8. SCHRIFTTUMVERZEICHNIS

(1) BARGMANN — Histologie des Menschen
Georg Thieme, Stuttgart 197o

(2) BARON, M.A. — Structure of intestinal peritoneum in man
Am.J.Anat. 69, 439 (1941)

(3) BELL, R.L., CURTIS, F.K. and BABB, A.L. — Analog simulation of the patient-artificial kidney system
Trans.Amer.Soc.Art.Int.Org. 9, 183 (1965)

(4) BERLYNE, G.M., JONES, J.H., HEWITT, V., NILWARANGKUR, S. — Protein loss in peritoneal dialysis
Lancet, April 4, 738 (1964)

(5) BEYERMANN, K. — Die Bestimmung des Kreatinins im Serum und im Harn
Z.analyt.Chem. 2o5, 416 (1964)

(6) BEYERMANN, K. — Zur Präzisierung der Kreatininbestimmung
Clin.Chim.Acta 17, 47 (1967)

(7) BEYERMANN, K., GEROK, W. und GROTH, U. — Zur Präzisierung der Kreatininbestimmung
Klin.Wschr. 45 (2), 95o (1967)

(8) BLEILER, R.E. und SCHEDL, H.P. — Creatinine excretion variability and relationship to diet and body size. J.Lab.Clin.Med. 2o, 391 (1962)

(9) BLISS, S., KASTLER, A.O. and NAD, S.R. — Peritoneal lavage. Proc.Soc.Exp.Biol. and Med. 29, 1o78 (1931)

(1o) BOEN, S.T., MULINARI, A.S., DILLARD, D.H. and SCRIBNER, B.H. — Periodic peritoneal dialysis in the management of chronic uremia. Trans.Amer.Soc.Art.Int.Org. 8, 256 (1962)

(11) BOEN, S.T. — Peritoneal dialysis in clinical Medicine. Charles C. Thomas, Publ., Springfield, Ill. 1964

(12) BROWNELL, G.L., CAVICCHI, R.V. and PERRY, K.E. — An electrical analog for analysis of compartmental biological systems. Rev.Sci.Inst. 24, 7o4 (1953)

(13) BUDDECKE, E. — Grundriss der Biochemie. 2. Aufl. Verlag Walter de Gruyter & Co. Berlin 1971

(14) DAROW, D.C. and YANNET, H. — The changes in the distribution of body water accompanying increase and decrease in extracellular electrolytes. J.Clin.Invest. 14, 226 (1935)

(15) DÜRR, F.
Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren in der Niereninsuffizienz
hrsg. DITTRICH und KOPP
Verlag Carl Bindernagel, Friedberg/Hessen 1968

(16) ENGEL, D. und KEREKES, A.
Entgiftungsstudien mittels des lebenden Peritoneums als Dialysator
Zschr.ges.exp.Med. 55, 574 (1927)

(17) FAWCETT, J.K. und SCOTT, J.E.
A rapid and precise method for the determination of urea
J.Clin.Pathol. 13, 156 (1960)

(18) FRITZ, K.W.
Haemodialyse
Georg Thieme, Stuttgart 1966

(19) FUCHS, U.
Ultrastruktur und Funktion der kapillären Basalmembran
Gegenbaurs Morph.J.b. 109, 295 (1966)

(20) GANTER, G.
Über die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blut durch Dialyse
Münch.Med.Wschr. 70, 1478 (1923)

(21) GOSSELIN, R.E. und BERNDT, W.O.
Diffusional transport of solutes through mesentery and peritoneum
J.theor.Biol. 3, 487 (1962)

(22) GREENE, J.A. jun. — Effect of drug therapie of hemorrhagic hypotension on kinetics of peritoneal dialysis in the dog. Nephron 7, 178 (197o)

(23) GRIMSRUD, L. and BABB, A.L. — Optimisation of dialyser design for the hemodialysis system. Trans.Amer.Soc.Art.Int.Org. 1o, 1o1 (1964)

(24) GROLLMAN, A., TURNER, L.B. and Mc LEAN, J.A. — Intermittent peritoneal lavage in nephrectomized dogs and its application to the human being. Arch.int.Med. 87, 379 (1951)

(25) GROSS, M. et al — Effect of the dialysate temperature and flow rate on peritoneal clearance. J.Amer.Med.Ass. 2o2, 363 (1967)

(26) GUTSCH, C.F., STEVENS, S.C. and WATKINS, F.L. — Periodic peritoneal dialysis in chronic renal insuffiency. Ann.Int.Med. 6o, 289 (1964)

(27) HORT, W. — Electronenmikroskopische und lichtmikroskopische Untersuchungen am Peritoneum. in Peritonealdialyse hrsg. von F. SCHELER Urban & Schwarzenberg, München 1967

(28) JOOS, G. und KALUZA, Th. — Höhere Mathematik für den Praktiker. Joh.Ambrosius Barth-Verlag Leipzig 1958

(29) JUTZLER, G.A. — Erfahrungen mit der Peritonealdialyse bei chronischer Niereninsuffizienz
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1966)

(3o) JUTZLER, G.A., WILLEIT, A.I. und FARK, M.M. — Indikationen und Ergebnisse der Dialysebehandlung
Anaesth.prax. 1, 67 (1966)

(31) JUTZLER, G.A. — Indikationen und Ergebnisse der Peritonealdialyse
Anaesth. u. Wiederbel. 36, 1o7 (1969)

(32) JUTZLER, G.A. — Komplikationen der Peritonealdialyse
in
Práxis der Peritonealdialyse
hrsg. von V. HEINZE und H. SARRE
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1969

(33) JUTZLER, G.A., SCHRÖDER, F., KRAMER, H.J.und TRAUT, G. — Komplikationen und Gefahren der Peritonealdialyse
in
Peritonealdialyse
hrsg. F. SCHELER
Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1967

(34) JUTZLER, G.A. und TRAUT, G. — Lebensverlängerung bei irreversibler Niereninsuffizienz und Dialysebehandlung
Wiederbel.Organers.Int.Med. 6, 77 (1969)

(35) JUTZLER, G.A. und KELLER, H.E. — Ziel, Möglichkeiten und Grenzen der Regeneration der Dialysespülflüssigkeit
Verhandl.Dtsch.Ges.Inn.Med. 74, München 1968

(36) JUTZLER, G.A., KRAMER, H.J., KELLER, H.E., KRAMER, H. und DOENECKE, F.
Zum Verhalten der Phenole und des Kreatinins bei Niereninsuffizienz, insbesondere bei chronischen Dialysepatienten
Arch.klin.Med. 214, 214 (1968)

(37) KELLER, H.E., KRAMER, H.J., JUTZLER, G.A., DOENECKE, D., TRAUT, G. and MÜTING, D.
Plasma phenols in renal failure and their elimination through the artificial kidney
Progress in Nephrology, edited by G. Peters and F. Roch-Ramel, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969

(38) KNOLL, E. und STAMM, D.
Spezifische Kreatininbestimmung im Serum
Z.klin.Chem.u.klin.Biochem. 8, 582 (197o)

(39) KRAMER, H.J., KRAMER, H.K. und KELLER, H.E. JUTZLER, G.A.
Beitrag zur möglichen Bedeutung der Phenole in der Pathogenese des Urämiesyndroms
Verhandl.Dtsch.Ges.Inn.Med. 74, 1229 (1968)

(4o) KREYSZIG, E.
Statistische Methoden und ihre Anwendung
3.Aufl., 3.Nachtrag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen 197o

(41) KRÜGER, S.
Adrenergic effects on hydraulic permeability of mesenteric membrane
Arch.int.Pharmacodyn. 185, 121 (197o)

(42) KUSCHINSKY, W. — Permeabilitätsuntersuchungen am isolierten Peritoneum des Hundes
Inauguraldissertation, München 1969

(43) LINß, W. — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Bildung und Feinstrukturen an Basalmembranen
Gegenbaurs Morph.J.b. 111, 429 (1968)

(44) MACKAY, E.M. und MACKAY, L.L. — The concentration of urea in the blood of normal individuals
J.clin.Invest. 4, 295 (1927)

(45) MUSLOW, I. — Peritoneal dialysis
J.Louisiana Med.Soc. 115, 4o6 (1963)

(46) MYERS, V.C. and FINC, M.S. — The non protein nitrogenous Compounds of the blood in nephritis with special references to creatinine and uric acid
J.biol.Chem. 2o, 391 (1915)

(47) NAGEL, W. and KUSCHINSKY, W. — Study of the permeability of the isolated dog mesentery
Eur.J.clin.Invest. 1, 149 (197o)

(48) NALIMOV, V.V. — The application of mathematical statistics to chemical analysis
Pergamon Press, Oxford, London, Paris, Frankfurt 1963

(49) NETTER, H. — Theoretische Biochemie
Springer Verlag 1959

(5o) OWEN, J.A., IGGO, B., SCANDRETT, F.J. and STEWART, C.P. — The Determination of Creatinine in Plasma or Serum, and in Urine; a Critical Examination
Biochem.J. 58, 426 (1954)

(51) PACE, W.H. jr. — An analog computer model for the study of water and electrolyte flows in the intracellular and extracellular fluids
Ire Trans.Bio.Med.Elec. 8, 29 (1961)

(52) PAPPENHEIMER, J.R. — Passage of molecules through capillary walls
Physiol.Rev. 33, 387 (1953)

(53) PUTMAN, T.J. — The living peritoneum as a dialysing membrane
Am.J.Phys. 63, 548 (1922/23)

(54) PRIMA, C. — Über die Resorptionsfähigkeit des Bauchfells bei gesteigerter Darmperistaltik
Mitt.Grenzgeb.d.Med.u.Chir. 36, 678 (1923)

(55) RENNER, D. und HEINTZ, R. — Untersuchungen des Zellstoffwechsels im Serum von Kranken mit Urämie
Klin.Wschr. 2o, 12o4 (1966)

(56) RENNER, D. und HEINTZ, R. — Zur Lokalisation von Störungen im Zellstoffwechsel durch urämisches Serum. V. Symp.Ges.Nephrol. Lausanne 1967

(57) SARRE, H. — Nierenkrankheiten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959

(58) SCHECHTER, A.J., CARY, M.K., CARPENTIERI, A.L. and DARROW, C.D. — Changes in the composition of fluids injected into the peritoneal cavity. Am.Jd.Dis. of Children 46, 1015 (1933)

(59) SCHLOERB, P.R. — Total body water distribution of creatinine and urea in nephrectomized dogs. Amer.J.Physiol. 199, 661 (1960)

(60) SCHUMACHER, R.R., RIDOLFO, A.S. and MARTZ, B.L. — Periodic peritoneal dialysis for chronic renal failure. Ann.Int.Med. 60, 296 (1964)

(61) SHEAR, L. et al — Kinetics of peritoneal fluid absorption in adult man. New Engl.J.Med. 272, 123 (1965)

(62) SIEGENTHALER — Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970

(63) TRAUT, C. — Komplikationen der Peritonealdialyse. Therapiewoche 20, 22, 1016 (1970)

(64) VOGEL, A.
Zur Struktur des Peritoneal-Mesothels
Experienta (Basel) 13, 54 (1957)

(65) VOTH, D. und KOHLHARDT, M.
Untersuchungen zur Histomorphologie und Zytologie des menschlichen Mesothels
Z.Zellforsch. 58, 546 (1962)

(66) WESTON, R.E. and ROBERTS, M.
Clinical Use of stylet-catheter for peritoneal dialysis
Arch.int.Med. 115, 659 (1965)

(67) WILLEIT, A.I., JUTZLER, G.A. und FARK, M.M.
Möglichkeiten und Grenzen der Peritonealdialyse
Ärztl.Prax. 17, 1o31 (1965)

(68) WINTERS, A.D. and KRUGER, S.
Drug effects on bulk flow through mesenteric membranes
Arch.int.Pharmacodyn. 173, 213 ((1968)

LEBENSLAUF

Name	Martin Geimer
Geburtsdatum	3o. 1o. 1947
Geburtsort	Landstuhl
Eltern	Ludwig Geimer Maria Geimer, geb. Zahn
Schulbesuch	1954 - 1958 Volksschule in Landstuhl 1958 - 1966 naturwissenschaftlicher Zweig des Staatl.Mathem.-Naturwissenschaftl. und Neusprachl. Gymnasiums Landstuhl Abitur am 2o. 1o. 1966
Studiengang	1 Semester Mathematik und Chemie, 1 Semester Biologie und 5 Semester vorklinisches Studium an der Johannes Gutenberg Universität Mainz Vorphysikum am 27. 9. 1968 Physikum am 2. 4. 197o Klinisches Studium in Mainz und an dem Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg Staatsexamen am 28. 6. 1973
Anschließende Tätigkeit	Ab 1. 9. 1973 Medizinalassistent in der Abteilung für Innere Medizin der Städt. Krankenanstalten Ludwigshafen

Im Frühjahr 1970 wurde mit den Arbeiten für die vorliegende Dissertation begonnen. Sie wurde von Herrn Professor Dr.rer.nat. H.E. KELLER betreut. Ihm sei an dieser Stelle gedankt.
Herrn Professor Dr.med. G.A. JUTZLER, Direktor der Abteilung für Dialyse und Nephrologie, danke ich für die Ermöglichung der Durchführung der klinischen Untersuchungen und Herrn Oberarzt Dr.med. G. TRAUT für die Beratung in klinischen Fragen.
Meiner Schwester, Eva Geimer, Medizinisch-technische Assistentin, danke ich für die Unterstützung bei der Anfertigung der Zeichnungen.